# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/014310

International filing date: 15 December 2004 (15.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE

Number: 10 2004 009 952.9

Filing date: 01 March 2004 (01.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 09 February 2005 (09.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in

compliance with Rule 17.1(a) or (b)



# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



# Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

10 2004 009 952.9

Anmeldetag:

01. März 2004

Anmelder/Inhaber:

Sirs-Lab GmbH, 07745 Jena/DE

Bezeichnung:

Verfahren zur Erkennung von Sepsis

IPC:

. C 12 Q 1/68

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

> München, den 20. Januar 2005 **Deutsches Patent- und Markenamt** Der Präsident Im Auftrag

Hois

# Beschreibung

# Verfahren zur Erkennung von Sepsis.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur in vitro Unterscheidung zwischen generalisierten, inflammatorischen, <u>nichtinfektiösen</u> Zuständen und generalisierten, inflammatorischen, <u>infektiösen</u> Zuständen gemäß Anspruch 1.

Die im folgenden verwendeten Begriffe "generalisierter, inflammatorischer, nichtinfektiöser Zustand" entspricht der Definition SIRS nach [1] und "generalisierter, inflammatorischer, infektiöser Zustand" entspricht der Definition Sepsis nach [1].

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Anwendung von Genaktivitätsmarkern für die Diagnose der Sepsis.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung neue Diagnosemöglichkeiten, die sich aus experimentell abgesicherten Erkenntnissen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Änderungen der Genaktivitäten (Transkription) bei Patienten mit SIRS und Sepsis ableiten lassen.

Trotz Fortschritte im pathophysiologischen Verständnis und der supportiven Behandlung von Intensivpatienten sind generalisierte inflammatorische Zustände wie SIRS und Sepsis, definiert entsprechend der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz aus dem Jahre 1992 [1], bei Patienten auf Intensivstationen sehr häufig auftretende und erheblich zur Sterblichkeit beitragende Erkrankungen [2-3]. Die Sterblichkeit beträgt ca. 20 % bei SIRS, ca. 40 % bei Sepsis und steigt bei Entwicklung von multiplen Organdysfunktionen bis auf 70-80 % an [4-6]. Der Morbiditäts- und Letalitätsbeitrag von SIRS und Sepsis ist von fachübergreifender klinischmedizinischer Bedeutung, denn dadurch werden in zunehmendem Maße die Behandlungserfolge der fortgeschrittensten Therapieverfahren zahlreicher medizinischer Fachgebiete (z.B. Traumatologie, Neurochirurgie, Herz-

10

15

20

25

/Lungenchirurgie, Viszeralchirurgie, Transplantationsmedizin, Hämatologie/ Onkologie, etc. ) gefährdet, denen ohne Ausnahme eine Erhöhung des Krankheitsrisikos für SIRS und Sepsis immanent ist. Dies drückt sich auch im kontinuierlichen Anstieg der Häufigkeit der Sepsis aus: zwischen 1979 und 100.000 Krankheitsfälle ie 176 73,6 auf 139% von 1987 um Krankenhauspatienten) [7]. Die Senkung der Morbidität und Letalität einer Vielzahl von schwer erkrankten Patienten ist daher an einen gleichzeitigen Fortschritt in der Vorbeugung, Behandlung und insbesondere der Erkennung und Verlaufsbeobachtung der Sepsis und schweren Sepsis gebunden.

10

15

5

Auf molekularer Ebene wird als Sepsis ein Krankheitsbild bezeichnet, welches durch pathogene Mikroorganismen verursacht wird. Auf dem Boden der und Kontrollmolekularer Infektionsort-naher, Erschöpfung Regulationsmöglichkeiten entwickelt sich eine generalisierte, den ganzen Organismus umfassende Entzündungsreaktion, die für die vom Arzt nachgewiesenen klinischen Symptome/Diagnosekriterien/SIRS-Kriterien nach [1] verantwortlich ist. Dieser generalisierte, inflammatorische Zustand (als Sepsis nach [1] definiert) geht mit Zeichen der Aktivierung verschiedener Zellsysteme (endotheliale Zellen, aber auch aller leukozytären Zellsysteme und vor allem des Monozyten/ Makrophagensystems) einher. Schließlich schädigen Mechanismen, die eigentlich den Wirt gegen molekulare Mikroorganismen schützen sollen, dessen eigene Organe/Gewebe und tragen gefürchteten Kliniker vom der Entwicklung entscheidend zur SO Organdysfunktionen bei [8-11].

25

30

Der Sepsisbegriff hat im Laufe der Zeit einen erheblichen Bedeutungswandel erfahren. Eine Infektion bzw. der dringliche Verdacht auf eine Infektion sind auch heute noch wesentlicher Bestandteil aktueller Sepsisdefinitionen. Besondere Berücksichtigung findet jedoch dabei die Beschreibung Infektionsort-ferner Organfehlfunktionen im Rahmen der inflammatorischen Wirtsreaktion. Im internationalen Schrifttum haben sich zwischenzeitlich die Kriterien der Konsensuskonferenz des "American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference

(ACCP/SCCM)" aus dem Jahr 1992 am breitesten zur Definition des Sepsis-Begriffs durchgesetzt [1]. Entsprechend dieser Kriterien [1] werden die klinisch definierten Schweregrade "systemic inflammatory response syndrom" (SIRS), "Sepsis", "severe Sepsis" und "septic shock" unterschieden. Als SIRS wird dabei die systemische Antwort des inflammatorischen Systems auf einen infektiösen oder nichtinfektiösen Reiz definiert. Dazu müssen mindestens zwei der folgenden klinischen Kriterien erfüllt sein: Fieber >38°C oder Hypothermie <36°C, eine Leukozytose >12G/l oder eine Leukopenie <4G/l bzw. eine Linksverschiebung im Differentialblutbild, eine Herzfrequenz von über 90/min, eine Tachypnoe >20 Atemzüge/min oder ein PaCO2 (Partialdruck des Kohlendioxid im ärteriellen Blut) <4,3 kPa. Als Sepsis werden solche klinischen Zustände definiert, bei denen die SIRS-Kriterien erfüllt sind und ursächlich eine Infektion nachgewiesen wird oder zumindest sehr wahrscheinlich ist. Eine schwere Sepsis ist vom zusätzlichen Auftreten von Organfehlfunktionen Organfehlfunktionen sind Änderungen der Häufige gekennzeichnet. Bewusstseinslage, eine Oligurie, eine Laktazidose oder eine Sepsis-induzierte Hypotension mit einem systolischen Blutdruck von weniger als 90 mmHg bzw. ein Druckabfall um mehr als 40 mmHg vom Ausgangswert. Wenn eine solche Hypotension nicht durch die Verabreichung von Kristalloiden und/oder Kolloiden zu beheben ist und es zusätzlich zu einer Katecholaminpflichtigkeit des Patienten kommt, so spricht man von einem septischen Schock. Dieser wird bei etwa 20 % aller Sepsispatienten nachgewiesen.

Sepsis ist das klinische Ergebnis von komplexen und stark heterogenen molekularen Vorgängen, die gekennzeichnet sind durch eine Einbeziehung von vielen Komponenten und deren Wechselwirkungen auf jeder organisatorischen Ebene des menschlichen Körpers: Gene, Zellen, Gewebe, Organe. Die Komplexität der zugrunde liegenden biologischen und immunologischen Prozesse haben viele Arten von Forschungsstudien hervorgerufen, die einen weiten Bereich klinischer Aspekte umfassen. Eines der hieraus zu erkennenden Ergebnisse war, dass die Bewertung neuer Sepsis-Therapien durch relativ unspezifische, klinisch-basierte Einschlusskriterien, welche die molekularen Mechanismen in nicht ausreichender Weise wiedergeben, erschwert wird [12].

5

10

15

25

Gleichfalls bestehen auf Grund der mangelnden Spezifität der heutigen Sepsisund SIRS-Diagnose beim Kliniker große Unsicherheiten, ab welchem Zeitpunkt ein Patient einer spezialisierten Therapie, beispielsweise mit Antibiotika, die ihrerseits beträchtliche Nebenwirkungen haben können, zugeführt werden soll [12]. So zeigte eine von der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) durchgeführte Umfrage, dass 71 % der befragten Ärzte Unsicherheit bei der Diagnosestellung einer Sepsis, trotz langjähriger klinischer Erfahrungen, hatten [22].

Bahnbrechende Entdeckungen in Molekularbiologie und Immunologie während der letzten zwei Jahrzehnte ließen ein vertieftes, mehr an den grundlegenden Mechanismen orientiertes Verständnis der Sepsis entstehen. Das dadurch entstandene Wissen um relevante Targets bildete wiederum die Basis für die Entwicklung gezielter und adjuvanter Therapiekonzepte, welche hauptsächlich auf der Neutralisierung wesentlicher Sepsismediatoren beruhen [13-16]. Eine Ursache für das Scheitern fast aller immunmodulatorischer Therapieansätze in klinischen Studien - trotz Effektivität im Tierexperiment - wird in der nur schlechten Korrelation zwischen den klinischen, eher symptomatisch orientierten Diagnosekriterien und den grundlegenden Mechanismen einer generalisierten Immunantwort gesehen [12, 17-18].

Rückblickend erstaunt dies nicht, da bereits gesunde Menschen bei alltäglichen Verrichtungen Veränderungen der Herz- bzw. Atemfrequenz aufweisen können, welche per Definition bereits die Diagnose eines SIRS zuließen. Bei Berücksichtigung unserer heutigen biomedizinischen Möglichkeiten muss es als Anachronismus erscheinen, dass jährlich 751.000 Patienten in den USA anhand o.g. ACCP/SCCM Kriterien diagnostiziert, klassifiziert und behandelt werden. Von namhaften Autoren wird deshalb schon lange kritisiert, dass zu Lasten einer verbesserten Sepsisdiagnose in der vergangenen Dekade zuviel Energie und finanzielle Ressourcen für die Suche nach einem "magic bullet" der Sepsistherapie aufgewendet wurden [19]. Auch fordern kürzlich publizierte Expertenmeinungen, dass zu einem besseren pathophysiologischen Verständnis der Sepsis eine Modifizierung der Konsensuskriterien nach [1]

5

10

15

20

25

erforderlich ist [20-21]. Außerdem besteht unter vielen Medizinern Einigung darüber, dass die Konsensuskriterien nach [1] keiner spezifischen Definition von Sepsis entsprechen. So zeigte eine von der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) durchgeführte Umfrage, dass 71 % der befragten Ärzte Unsicherheit bei der Diagnosestellung einer Sepsis, trotz langjähriger klinischer Erfahrungen, hatten [22].

genannten Aufgrund der oben Probleme mit der Anwendung Konsensuskriterien nach [1] werden unter Intensivmedizinern Vorschläge für eine sensitivere und spezifische Definitionen der verschiedenen Schweregrade der Sepsis diskutiert [2,23]. Neu ist dabei vor allem, dass molekulare Veränderungen direkt in die Beurteilung der Schwere einer Sepsis, aber auch den Einschluss in innovative Behandlungsverfahren der Sepsis (wie z.B. die Therapie mit aktiviertem rekombinanten Protein C) einbezogen werden sollen. Dieser Konsensusprozess [23], der gegenwärtig von fünf internationalen Fachgesellschaften getragen wird, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch längst nicht abgeschlossen. Ziel ist die Etablierung eines Systems zur Schweregradbeurteilung der Sepsis, das es ermöglicht, Patienten anhand ihrer individuellen Patientenreaktion auf der Basis ihrer prädisponierenden Bedingungen, der Art und des Ausmaßes der Infektion, der Art und der Schwere Wirtsantwort sowie der des Grads der begleitenden Organdysfunktionen zu klassifizieren. Das beschriebene System wird mit PIRO, abkürzt nach den englischen Begriffen für "Predisposition", "Insult Infection", "Response" und "Organ dysfunction", bezeichnet. Davon kann dann die individuelle Wahrscheinlichkeit des Überlebens sowie des potentiellen Ansprechens auf die Therapie abgeleitet werden [23]. Gleichfalls sollen nichtinfektiöse Zustände, die gegenwärtig nach [1] unter dem Begriff SIRS subsummiert werden, entsprechend der individuellen Schwere des SIRS genauer klassifiziert werden. Auch hierfür werden Biomarker gesucht, die die Schwere des SIRS auch auf molekularer Ebene widerspiegeln und eine klare Abgrenzung von infektiösen Zuständen (gegenwärtig als Sepsis nach [1] klassifiziert) ermöglichen. Ähnliche Stadieneinteilungen werden bereits heute von medizinischen Fachdisziplinen anderen mit Erfolg angewendet,

5

10

15

20

25

beispielsweise zur Klassifizierung der verschiedenen Krankheitsstadien im Bereich der Onkologie verwendet (TNM System, [24]).

*(4)* 

5

10

15

20

25

30

Ein wesentliches Kriterium für die Diagnose einer Sepsis ist neben der generalisierten Entzündungsreaktion der Nachweis einer Infektion. Aus [25] ist jedoch bekannt, das beispielsweise von ca. 8500 Blutkulturen aus einer inneren medizinischen Abteilung nur bei ca. 15% aller Blutkulturen der Erreger bestimmt Von dem im gleichen Zeitraum (1 Jahr) bestimmten werden konnte. Blutkulturen einer Anästhesiologischen Intensivstation konnten sogar nur bei ca. 10% aller Blutkulturen die Krankheitserreger nachgewiesen werden. Diese Untersuchungen belegen die Problematik, einen frühzeitigen Nachweis der Infektion und somit einer frühe Diagnose der Sepsis zu ermöglichen. Als Ursache für den fehlenden Nachweis der Krankheitserreger mittels Blutkulturen können die mangelnde Eignung der Methode des Anzüchtens spezieller allgemeinen sowie die meist oft begleitend eingesetzte im Erreger Antibiotikatherapie, die dazu führt, dass die Erreger nicht mehr metabolisch aktiv und somit nicht anzuzüchten sind, im speziellen angesehen werden.

Verglichen mit den Konsensuskriterien nach [1] sollen in der Zukunft zusätzliche molekulare Parameter in die Diagnosestellung einbezogen werden [23], um so inflammatorischen/ molekularen der Korrelation verbesserte eine immunologischen Wirtsantwort mit dem Schweregrad der Sepsis zu ermöglichen. Nach solchen molekularen Biomarkern wird derzeit von verschiedenen wissenschaftlichen und kommerziellen Gruppen intensiv gesucht, da bisherige Parameter wie z.B. die Bestimmung des C-reaktiven Proteins oder des Procalcitonins nicht allen klinischen Anforderungen gerecht werden [26]. Auch aufgrund der unzureichenden Spezifität und Sensivität der Konsensuskriterien nach [1] und des mangelhaften oder verspäteten Nachweises der Ursache der Infektion besteht daher ein dringender Bedarf für neue diagnostische Verfahren, welche die Fähigkeit des Fachmanns verbessern sollen, eine Sepsis frühzeitig zu diagnostizieren, im klinischem Verlauf vergleichbar zu gestalten und bezüglich der individuellen Prognose und dem Ansprechen auf spezifische Behandlungen Aussagen abzuleiten.

Technologische Fortschritte, insbesondere die Entwicklung der Mikroarray-Technologie, versetzen den Fachmann nun in die Lage, 10000 oder mehr Gene und deren Genprodukte gleichzeitig zu vergleichen. Die Anwendung solcher Mikroarray-Technologien kann nun Hinweise auf den Status von Gesundheit, Regulationsmechanismen, biochemischer Wechselwirkungen und Signalübertragungsnetzwerken geben. Das Verbessern des Verständnisses darüber, wie ein Organismus auf Infektionen reagiert, sollte die Entwicklung von verstärkten Erkennungs-, Diagnose- und Behandlungsmodalitäten für Sepsis-Erkrankungen erleichtern.

5

10

15

25

30

Microarrays stammen vom "Southern blotting" [27] ab, was die erste Herangehensweise darstellt, DNA-Moleküle in einer räumlich ansprechbaren Art und Weise auf einer festen Matrix zu immobilisieren. Die ersten Mikroarrays bestanden aus DNA-Fragmenten, oft mit unbekannter Sequenz, und wurden auf eine poröse Membran (normalerweise Nylon) punktweise aufgebracht. Routinegemäß wurden cDNA, genomische DNA oder Plasmid-Bibliotheken verwendet, und das hybridisierte Material wurde mit einer radioaktiven Gruppe markiert [28-30].

Kürzlich hat es die Verwendung von Glas als Substrat und Fluoreszenz zur Detektion zusammen mit der Entwicklung neuer Technologien für die Synthese und für das Aufbringen der Nukleinsäuren in sehr hohen Dichten erlaubt, die Nukleinsäurearrays zu miniaturisierten bei gleichzeitiger Erhöhung des experimentellen Durchsatzes und des Informationsgehaltes [31-33].

Weiterhin ist aus WO 03/002763 bekannt, dass Microarrays grundsätzlich für die Diagnose von Sepsis und Sepsisähnlichen Zuständen verwendet werden können.

Eine Begründung für die Anwendbarkeit der Microarray-Technologie wurde zunächst durch klinische Untersuchungen auf dem Gebiet der Krebsforschung geliefert. Hier haben Expressionsprofile ihre Nützlichkeit bei der Identifizierung

von Aktivitäten einzelner Gene oder Gengruppen gezeigt, die mit bestimmten klinischen Phänotypen korrelieren [34]. Durch die Analyse vieler Proben, die von Individuen mit oder ohne akute Leukämie oder diffusen B-Zell Lymphomen stammten, wurden Genexpressionsmarker (RNA) gefunden und anschließend für die klinisch relevante Klassifizierung dieser Krebsarten angewandt [34,35]. Golub et al. haben herausgefunden, daß verlässliche Vorhersagen nicht aufgrund von irgendeinem einzelnen Gen gemacht werden können, aber daß Vorhersagen, die auf der Veränderung der Transkritiption von 53 Genen (ausgewählt aus über 6000 Genen, die auf den Arrays vertreten waren) basieren, sehr genau sind [34].

Alisadeh et al. [35] untersuchten große B-Zell Lymphome (DLBCL). Die Autoren erarbeiteten Expressionsprofile mit einem "Lymphochip", einem Microarray, der 18 000 Klone komplementärer DNA trug und entwickelt worden war, um Gene zu überwachen, die in normale und abnormale Lymphozytenentwicklung involviert sind. Unter Anwendung von Cluster-Analysen waren sie in der Lage, DILBCL in zwei Kategorien einzuteilen, welche starke Unterschiede bezüglich der Überlebenschancen der Patienten aufzeigten. Die Genexpressionsprofile dieser Untergruppen entsprachen zwei bedeutsamen Stadien der B-Zelldifferenzierung.

Auch auf dem Gebiet der Neurobiologie sind eine Vielzahl von Studien zur Microarray-Technologie Identifizierung von Genaktivitätsmarkern mittels durchgeführt worden [36]. Gleiches gilt für die Untersuchung der molekularen Veränderungen, welche durch einzelne Bestandteile von bakteriellen Gram negativen Erregern (z.B. unter Verwendung von Stimulationsexperimenten mit Lipopolysacchariden) ausgelöst werden [37]. Solche Untersuchungen werden in der Regel mittels dem Fachmann bekannten zellulären Modellsystemen, z.B. menschlichen Endothelzellkulturen in [38], oder in menschlichen leukozytären Zellkulturen [41], oder auch mittels Untersuchungen menschlicher Gewebe, nicht aber Blut, z.B. in [39], durchgeführt. Dabei richtet sich das experimentelle Bestreben jeweils auf die Identifizierung bislang unbekannter Teilnehmer der zellulären Signalübertragungswege, um auf diesem Wege die molekulare Natur

5

10

15

20

25

einer Entzündung besser beschreiben zu können. Alternativ werden regelmäßig für solche Fragestellungen auch Tierexperimente, z.B. in Mäusen siehe auch [40], durchgeführt.

- Ein weiteres Beispiel für die Verwendung der differentiellen Genexpression zur vertiefenden Untersuchung der molekularen Vorgänge bei einer generalisierten Entzündungsreaktion konnte in [42] auf der Basis cDNA basierter Mikroarrays gezeigt werden.
- Die Messung von Genexpressionsprofilen zur Unterscheidung zwischen SIRS entsprechend [1] und Sepsis entsprechend [1] wurde noch nicht beschrieben.

Ausgangspunkt für die in der vorliegenden Patentanmeldung offenbarten Erfindung ist die Erkenntnis, daß Genaktivitäten verschiedener Gene in Individuums, Sepsis-typische biologischen Proben eines bei dem Krankheitserscheinungen (entsprechend der Definition in [1]) festgestellt werden, sich von den Genaktivitäten der gleichen Gene in Proben von Individuen, bei denen eine SIRS diagnostiziert wurde, unterscheiden. Diese Unterschiede in den Genaktivitäten lassen es somit zu, Patienten mit einer Sepsis, also einer zusätzlichen infektiösen Komplikation, von Patienten ohne diese infektiöse Komplikation (SIRS entsprechend [1]) zu unterscheiden. Wie bereits an anderer Stelle dargelegt, ist diese Unterscheidung bislang mit erheblichen Nachteilen verbunden, aber für die Einleitung einer spezialisierten medizinischen Therapie und damit für das Verbessern der individuellen Prognose für das Überleben sehr bedeutungsvoll.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, das die Unterscheidung zwischen generalisierten, inflammatorischen, nichtinfektiösen Zuständen (SIRS entsprechend [1]) und generalisierten, inflammatorischen, infektiösen Zuständen (Sepsis entsprechend [1]) ermöglicht.

15

20

25

Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren mit den kennzeichnenden Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst.

Weiterhin liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Verwendungsmöglichkeit von Markern in einem Verfahren gemäß Anspruch 1-25 zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird durch die Verwendung gemäß Anspruch 26-32 gelöst.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man in einer Probe einer biologischen Flüssigkeit eines Individuums die Aktivität eines oder mehrerer Markergene bestimmt und aus der festgestellten Anwesenheit und/oder Menge des bestimmten Genprodukts zwischen SIRS und Sepsis (beides entsprechend [1]) unterscheiden kann.

15

20

25

35

Eine Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren zur *in vitro* Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis, wobei es folgende Schritte umfasst:

- a) Isolieren von Proben-RNA aus einer biologischen Probe;
- b) Markieren der Proben-RNA und/oder wenigstens einer DNA, die ein zur Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis (beides entsprechend [1]) spezifische Genaktivität und/oder ein spezifisches Gen oder Genfragment ist, mit einem detektierbaren MarkerIn-Kontakt-Bringen von Kontroll-RNA, mit wenigstens einer DNA, unter Hybridisierungsbedingungen, wobei die DNA ein zur Unterscheidung SIRS und Sepsis spezifisches Gen oder Genfragment ist;
  - c) quantitatives Erfassen der Markierungssignale der hybridisierten Proben-RNA und der Kontroll-RNA;
- d) Vergleichen der quantitativen Daten der Markierungssignale, um eine Aussage zu treffen, ob zur Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis (beides entsprechend [1]) spezifische Gene oder Genfragmente in der Probe stärker oder schwächer exprimiert sind als in der Kontrolle.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß man die Kontroll-RNA vor dem Messen der Proben-RNA mit der DNA

hybridisiert und die Markierungssignale des Kontroll-RNA/DNA-Komplexes erfasst und gegebenenfalls in Form einer Kalibrierkurve oder –tabelle ablegt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß als Proben-RNA mRNA verwendet wird.

5

10

.15

20

25

30

35

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die DNA an vorbestimmten Bereichen auf einem Träger in Form eines Microarrays angeordnet, insbesondere immobilisiert, wird.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren zur differentialdiagnostischen Früherkennung, zur Kontrolle des therapeutischen Verlaufs und zur Risikoabschätzung für Patienten eingesetzt wird.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Probe ausgewählt wird aus: Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, Liquor, Urin, Ascitesflüssigkeit, Seminalflüssigkeit, Speichel, Punktat; Zellinhalt oder eine Mischung davon.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß Zellproben gegebenenfalls einer lytischen Behandlung unterzogen werden, um deren Zellinhalte freizusetzen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der biologischen Probe um die eines Menschen handelt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß das zur Unterscheidung SIRS und Sepsis spezifische Gen oder Genfragment ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus SEQ-ID No. 1 bis SEQ-ID No. 91, sowie Genfragmenten davon mit wenigstens 5-2000, bevorzugt 20-200, mehr bevorzugt 20-80 Nukleotiden.

Diese Sequenzen mit der Sequenz ID: 1 bis zur Sequenz ID: 91 sind durch den Umfang der vorliegenden Erfindung mit umfaßt und sind dem angefügten 42-seitigen, 91 Sequenzen umfassenden, Sequenzprotokoll, das somit Teil der Erfindung ist, im Einzelnen offenbart. Dieses Sequenzprotokoll beinhaltet

zudem eine Zuordnung der einzelnen Sequenzen mit der Sequenz ID: 1 bis zur Sequenz ID: 91 zu deren GenBank Accession Nr. (Internet-Zugang über http://www.ncbi.nlm.nih.gov/).

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass 5 immobilisierten oder freien Sonden markiert werden. Für diese Ausführungsform finden selbstkomplementäre Oligonukleotide, so genannte Molecular beacons, als Sonden Verwendung. Sie tragen an ihren Enden ein Fluorophor/Quencher-Paar, so daß sie in Abwesenheit einer komplementären Sequenz in einer gefalteten Haarnadelstruktur vorliegen und erst mit einer 10 Die Fluoreszenzsignal liefern. ein entsprechenden Probensequenz Haarnadelstruktur der Molecular Beacons ist so lange stabil, bis die Probe an einer spezifischen Fängersequenzsequenz hybridisiert, was Konformationsänderung und damit auch Freisetzung der Reporterfluoreszenz führt. 15

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 2 bis 100 unterschiedliche cDNAs verwendet werden.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 200 unterschiedliche cDNAs verwendet werden.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 200 bis 500 unterschiedliche cDNAs verwendet werden.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 500 bis 1000 unterschiedliche cDNAs verwendet werden.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 1000 bis 2000 unterschiedliche cDNAs verwendet werden.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die als DNA von den in Anspruch 10 aufgelisteten Genen ersetzt wird durch von deren RNA abgeleiteten Sequenzen, synthetische Analoga, Aptamere sowie Peptidonukleinsäuren.

25

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die synthetische Analoga der Gene 5-100, insbesondere ca. 70 Basenpaare umfassen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß als detektierbarer Marker ein radioaktiver Marker, insbesondere <sup>32</sup>P, <sup>14</sup>C, <sup>125</sup>I, <sup>155</sup>Ep, <sup>33</sup>P oder <sup>3</sup>H verwendet wird.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß als detektierbarer Marker ein nicht radioaktiver Marker, insbesondere ein Farboder Fluoreszenzmarker, ein Enzymmarker oder Immunmarker, und/oder quantum dots oder ein elektrisch messbares Signal, insbesondere Potential-und/oder Leitfähigkeits- und/oder Kapazitätsänderung bei Hybridisierungen, verwendet wird.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Proben-RNA und Kontroll-RNA und/oder enzymatische oder chemische Derivate dieselbe Markierung tragen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Proben-RNA und Kontroll-RNA und/oder enzymatische oder chemische Derivate unterschiedliche Markierungen tragen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die DNA-Sonden auf Glas oder Kunststoff, immobilisiert werden.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen DNA Moleküle über eine kovalente Bindung an das Trägermaterial immobilisiert werden.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen DNA Moleküle mittels elektrostatischer- und/oder Dipol-Dipol-und/oder hydrophobische Wechselwirkungen und/oder Wasserstoffbrücken an das Trägermaterial immobilisiert werden.

Eine weiter Ausführungsform der Erfindung besteht in der Verwendung von rekombinant oder synthetisch hergestellten, zur Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis (beides entsprechend [1]) spezifischen Nukleinsäuresequenzen,

10

.15

25

30

Partialsequenzen einzeln oder in Teilmengen als Kalibrator in Sepsis -Assays und/oder zur Bewertung der Wirkung und Toxizität beim Wirkstoffscreening und/oder zur Herstellung von Therapeutika und von Stoffen und Stoffgemischen, die als Therapeutikum vorgesehen sind, zur Vorbeugung und Behandlung von SIRS und Sepsis.

Es ist dem Fachmann klar, daß die in den Ansprüchen dargelegten einzelnen Merkmale der Erfindung ohne Einschränkung beliebig miteinander kombinierbar sind.

10

5

Als Markergene im Sinne der Erfindung werden alle abgeleiteten DNA-Sequenzen, Partialsequenzen und synthetischen Analoga (beispielsweise Peptido-Nukleinsäuren, PNA) verstanden. Die auf Bestimmung der Genexpression auf RNA-Ebene bezogene Beschreibung der Erfindung stellt keine Einschränkung sondern nur eine beispielhafte Anwendung dar.

Die auf Blut bezogene Beschreibung der Erfindung stellt nur eine beispielhafte Anwendung der Erfindung dar. Als biologische Flüssigkeiten im Sinne der Erfindung werden alle Körperflüssigkeiten des Menschen verstanden.

20

25

And Dept to the second by the

15

Eine Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt in der Messung der differentiellen Genexpression zur Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis (beides entsprechend [1]). Hierzu wird die RNA aus dem Vollblut von entsprechenden Patienten und eine Kontrollprobe eines gesunden Probanden oder nicht-infektiösen Patienten isoliert. Die RNA wird anschließend markiert, beispielsweise radioaktiv mit <sup>32</sup>P oder mit Farbstoffmolekülen (Fluoreszenz). Als Markierungsmoleküle können alle im Stand der Technik zu diesem Zwecke bekannten Moleküle und/oder Detektionssignale eingesetzt werden. Entsprechende Moleküle und/oder Verfahren sind dem Fachmann ebenfalls bekannt.

30

Die so markierte RNA wird anschließend mit auf einem Microarray immobilisierten DNA-Molekülen hybridisiert. Die auf dem Microarray

immobilisierten DNA-Moleküle stellen eine spezifische Auswahl der Gene gemäß Anspruch 10 dieser Erfindung zur Unterscheidung SIRS und Sepsis dar.

Die Intensitätssignale der hybridisierten Moleküle werden im Anschluss durch geeignete Messgeräte (Phosporimager, Microarray-Scanner) gemessen und analysiert. Aus softwaregestützte Auswertungen weitere durch gemessenen Signalintensitäten werden die Expressionsverhältnisse zwischen den bestimmt. Aus Kontrolle und der Patientenprobe der Expressionsverhältnissen der unter- und/oder überregulierten Gene lassen sich, wie in den nachstehend dargestellten Experimenten, Rückschlüsse auf die Unterscheidung SIRS und Sepsis ziehen.

5

10

15

20

25

30

Eine weitere Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht in der Messung der differentiellen Genexpression für die therapiebegleitende Bestimmung der Wahrscheinlichkeit, daß Patienten auf die geplante Therapie ansprechen werden, und/oder für die Bestimmung des Ansprechens auf eine spezialisierte Therapie und/oder auf die Festlegung des Therapieendes im Sinne eines "drug monitoring" bei Patienten mit SIRS und Sepsis. Hierzu wird aus den in zeitlichen Abständen gesammelten Blutproben des Patienten die RNA (Proben-RNA) isoliert. Die verschiedenen RNA-Proben werden zusammen mit der Kontrollprobe markiert und mit ausgewählten Genen gemäß dem Anspruch 10, welche auf einem Microarray immobilisiert sind, hybridisiert. Aus den jeweiligen Expressionsverhältnissen lässt sich somit beurteilen, welche Wahrscheinlichkeit besteht, daß Patienten auf die geplante Therapie ansprechen werden und/oder ob die begonnene Therapie wirksam ist und/oder wie lange die Patienten noch entsprechend therapiert werden müssen und/oder ob der maximale Therapieeffekt mit der verwendeten Dosis und Dauer schon erreicht worden ist.

Eine weitere Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht in der Verwendung der RNA der Gene nach Anspruch 10 zur Gewinnung von quantitativen Informationen durch Hybridisierungs-unabhängige Verfahren, insbesondere enzymatische oder chemische Hydrolyse, anschließende

Quantifizierung der Nukleinsäuren und/oder von Derivaten und/oder Fragmenten derselben

Eine weitere Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht in der Verwendung der Genaktivitäten zur Unterscheidung SIRS und Sepsis für die elektronischen Weiterverarbeitung zum Zweck der Herstellung von Software für oder für Patientendatenmanagementsystemen), Diagnosezwecke (z.B. Expertensystemen zur Modellierung von zellulärer Signalübertragungswegen Modellierung Computer-gestützten von Zweck der oder zum Entzündungszuständen auch in Modellorganismen wie beispielsweise C. elegans oder Saccharomyces cerevisiae.

Weitere Vorteile und Merkmale der vorliegenden Erfindung ergeben sich aufgrund der Beschreibung des Ausführungsbeispiels.

5

# Ausführungsbeispiel:

5

10

15

25

Untersuchungen zur differentiellen Genexpression zur Unterscheidung von generalisierten, inflammatorischen, nichtinfektiösen Zuständen (entsprechend SIRS nach [1]) und generalisierten, inflammatorischen, infektiösen Zuständen (ensprechend Sepsis nach [1]).

Für die Messung der differentiellen Genexpression zur Unterscheidung SIRS und Sepsis wurden Untersuchungen von Vollblutproben von Patienten, welche auf einer operativen Intensivstation behandelt wurden, durchgeführt.

Es wurden Vollblutproben von fünf männlichen und einer (Patientenproben). Jeder dieser Patienten/in abgenommen Patienten entwickelte im Rahmen seiner intensivmedizinischen Betreuung nach einer Bypass-Operation eine Sepsis. Die Patientenproben wurden sofort (innerhalb von 12 Stunden) nach erstemaliger Diagnose einer Sepsis entsprechend der Klassifikation nach [1] entnommen. Ausgewählte Charakteristika der Patienten mit Sepsis sind in Tabelle 1 dargestellt. Dabei werden Angaben zum Alter, Geschlecht, der Ursache der Sepsis (siehe Diagnose) sowie klinischer Schwere, gemessen anhand der im klinischen Schrifttum gut belegten APACHE-II- und SOFA-Scores (jeweils in Punkte), gemacht. Gleichfalls sind die Plasmaproteinspiegel von Procalcitonin (PCT), einem neuartigen Sepsismarker, das Center of Disease (CDC)-Kriterium (siehe http://www.cdc.gov) und der individuelle Überlebensstatus angegeben.

Als Kontrollproben dienten Vollblutproben der gleichen Patienten. Diese wurden jeweils am 1. Tag postoperativ abgenommen. Zu diesem Zeitpunkt hatte jeder ein operationsbedingtes SIRS definiert entsprechend [1] (aufgrund des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine).

Tabelle1:	Dater	belle1: Daten der Patientengruppe	engruppe			APACHE-II	SOFA	PCT	-SQS	Überlebensstat
tion.	Alfar	Geschlecht	Probe	Diagnose	Klassifikation nach [1]	Score	Score	[lm/gu]	Kriterien	Sn
railent	֖֖֖֚֭֭֭֚֭֚֭֭֚֚֚֡֞֝֟֝֟֝֟֟֟֟֟֟֟֟֟							5.38		1
			Kontrolle		SIRS	<b>D</b>	0		Pneumonie	überlebt
Patient 1	09	männlich		3-Gefäß-KHK	Sepsis		7	13,1		
			Frone			77	8	2,09		
		:	Kontrolle	Aortenklappen-	SIRO	<b>r</b>		2 84	Pneumonie	NGIOIS IDA
Patient 2	& 	weiblich	Probe	stenose	Sepsis		0	0,0		
					SIRS	15	თ	9,11	   Pneumonie	überlebt
	76	männlich	Kontrolle	Mitralklappenın-			10	1,2		
Patient 5	2		Probe		Sepsis			7 4 4	Infraab-	
			Ollontagy		SIRS	7	12	14,0	domnielle	verstorben
Dationt 4		männlich	No little of the state of the s	Mitraikiappen- stenose	Sancie		21	44	Infektion	
ר מוופוור ד	- )		Probe				7	1 23		
			Kontrolle	Athorophoroticche	SIRS	12		021.	- Fokus unklar	verstorben
Dationt 5	63	männlich		Atriel Oshiel Otische   Herzkrankheit	Signer		14	3,64		
	<del></del>		Probe		250		C	7.22		
			Kontrolle	Athoroeklerofische	SIRS	16	α	77,4	→ Pneumonie	uberlebt*
:		månnlich		Atilei Oskiel Gtodie			rc.	0,3		
Patient 6	6 		Probe	Herzklalinieit	Sepsis					



Nach Abnahme des Vollblutes wurde die totale RNA unter Anwendungen des PAXGene Blood RNA Kit gemäß den Vorgaben des Herstellers (Qiagen) isoliert. Im Anschluss wurde aus der totalen RNA die doppelsträngige cDNA mittels reverser Transkription unter Verwendung des Agilent Low RNA Input Fluorescent Amplification Kit (Agilent) nach dem Protokoll des Herstellers synthetisiert, wobei am Poly-A-Ende der cDNA ein T7 RNA Polymerase-Promoter angehängt wurde. Anschließend wurde die cDNA unter Verwendung des T7 RNA Polymerase-Promoters und gleichzeitiger Einfügen von Fluoreszenz-Nukleotiden Cy3/Cy5-Cytosintriphosphat (Amersham) in cRNA synthetisiert, welche als Hybridisierungsmoleküle dienten. Alle RNA-Proben wurden in zwei Aliquote geteilt, wovon ein Aliquot mit Cy3-CTP und das andere Aliquot mit Cy5-CTP markiert wurde. Dadurch konnte jede Kohybridisierung zweifach unter Nutzung der umgekehrten RNA/Fluoreszenzfarbstoff-Kombination durchgeführt werden.

Jede der vorbereiteten Kombination der Hybridisierungsmoleküle wurde sowohl mit dem Microarray 1A Oligo als 1B Oligo der Fa. Agilent entsprechend dem Protokoll des Herstellers hybridisiert. Zusammen enthalten diese beiden Microarrays 36000 Gene und ESTs (Expressed Sequence Tags). Die Fluoreszenzsignale der hybridisierten Moleküle wurden mittels eines Auslesegerätes (Agilent DNA Microarray Scanner) gemessen und mit der Software Agilent Feature Software berechnet.

## Auswertung

5

10

15

20

25

30

Für die Auswertung wurde die mittlere Intensität eines Spots als der Medianwert zugehörigen der Spotpixel bestimmt.

# Korrektur systematischer Fehler:

Von dem Median der Spotpixel wurde der Median der Pixel des lokalen Hintergrunds abgezogen. Für alle weiteren Berechnungen wurden die Signale mittels arcus sinus hyperbolicus transformiert. Die Normalisierung erfolgte nach dem Ansatz von Huber et al. [43]. Dabei wurden der additive und der multiplikative Bias innerhalb eines Microarrays aus 70% der vorhandenen

Genproben geschätzt. Korrigiert wurden dann die Intensität-Signale aus dem roten Kanal.

# Statistischer Vergleich

Für den Vergleich wurde der gepaarte Student-Test verwendet. Der Test wurde unabhängig für beide experimentellen Bedingungen durchgeführt. Für die Auswahl der differenziert exprimierten Gene wurden der zugehörige p-Wert und die mittlere Expressionsänderung innerhalb der Gruppe bewertet.

# 10 Ergebnisse

20

25

Für die Gruppe der ausgewählten Gene gilt, dass in beiden Experimenten der zugehörige p-Wert kleiner als 0.05 und die mittlere Expressionsänderung größer als 1.2 war.

Die Höhe des Expressionsverhältnisses jedes Gens stellte das Kriterium für eine Sortierung der untersuchten Gene dar. Von Interesse waren die Gene, die in den Patientenproben gegenüber Kontrollproben am meisten überexprimiert bzw. unterexprimiert wurden.

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass 51 Gene der Patientenprobe gefunden wurden, die in der Patientenprobe gegenüber der Kontrollprobe signifikant überexprimiert waren. Weiterhin wird aus Tabelle 3 deutlich, dass 17 Gene der Patientenprobe gegenüber der Kontrollprobe signifikant unterexprimiert waren. Aus den Ergebnissen wird deutlich, dass die in Tabelle 2 und Tabelle 3 aufgeführten Genaktivitäten zwischen generalisierten, inflammatorischen, infektiösen Zuständen (entsprechend Sepsis nach [1]) und generalisierten, inflammatorischen, nichtinfektiösen Zuständen (entsprechend SIRS nach [1]) unterscheiden. Somit stellen die aufgeführten Genaktivitäten Marker für eine Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis dar.

Tabelle 2: Signifikant gesteigerte Genaktivitäten in Proben von Patienten mit Sepsis nach [1], dargestellt als deren relatives Verhältnis zu den korrespondierenden Genaktivitäten des selben Patienten im Zustand SIRS nach [1]

qID 1
1
2
3
4
5
6
7
9
10
13
15
17
18
19
21
22
23
24
<del></del> 27
<u> </u>
<u> </u>
30
31
32
<u>==</u> 33
34
<del></del> 35
36
37
39
<del>3</del> 9
40
<del></del> 41
<u></u> 43
<del>.0</del> 44
45
47
48
49
<u> </u>
<u>55</u> 51
52 52
53
54
55
56
78
IΩ

	1010145 40	0,96	0,94	0,04	0,04	81
X17263.1	IGKV1D-12		0,54	0,03	0,04	87
U65404.1	KLF1	0,62	0,34	0.03	0,00	90
K03195.1	SLC2A1	0,29	0,20	0,00		

Tabelle 3: Signifikant reduzierte Genaktivitäten in Proben von Patienten mit Sepsis nach [1], dargestellt als deren relatives Verhältnis zu den korrespondierenden Genaktivitäten des selben

dargestellt als dere Patienten im Zusta	en relatives Verha and SIRS nach [1]	iltnis zu den K	orrespondiere		TVICACOTT GGG GG	
GenBank Accession	HUGO-Name	mean: Cy5vsCy3	mean: Cy3vsCy5	p: Cy5vsCy3	p: Cy3vsCy5	SeqID
Number	U 4D	0.04	0.22	0,05	0,00	58
NM_000576.1	IL1B	-0,21	-0,22		0,00	61
NM_003022.1	SH3BGRL	-0,26	-0,31	0,01		62
NM_000581.1	GPX1	-0,26	-0,32	0,01	0,00	
NM_016274.1	LOC51177	-0,30	-0,29	0,02	0,05	63
BC013980.1	BOP1	-0,30	-0,23	0,01	0,04	64
X00457.1	HLA-DPA1	-0,31	-0,21	0,01	0,04	65
NM_001671.2	ASGR1	-0,38	-0,41	0,03	0,03	66
NM_000072.1	CD36	-0,38	-0,38	0,02	0,02	67
	LOC55974	-0,42	-0,30	0,02	0,01	68
BC005943.1	BNIP3L	-0,44	-0,35	0,01	0,01	69
NM_004331.1	<u> </u>		-0,40	0,00	0,00	70
NM_002925.2	RGS10	-0,49		0,03	0,02	71
NM_002923.1	RGS2	-0,55	-0,67		0,01	72
J03041.1	HLA-DPB1	-0,56	-0,51	0,00		73
NM_000239.1	LYZ	-0,57	-0,64	0,02	0,02	
NM_000345.2	SNCA	-0,65	-0,61	0,03	0,02	74
NM_000358.1	TGFBI	-0,75	-0,66	0,01	0,02	76
NM_000184.1	HBG2	-0,94	-0,84	0,03	0,05	77

Diese in Tabelle 2 und 3 charakteristischen Veränderungen sind für das erfindungsgemäße Verfahren gemäß Anspruch 1 ausnutzbar.

Die in den Tabellen 2 und 3 aufgeführten GenBank Accession Nummern (Internet-Zugang über <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/</a>) der einzelnen Sequenzen sind in dem dieser Anmeldung angefügten 42-seitigen Sequenzprotokoll, das somit Teil der Erfindung ist, im Einzelnen jeweils einer Sequenz ID (Sequenz ID: 1 bis zur Sequenz ID: 91) zugeordnet. Dieses Sequenzprotokoll ist Teil der vorliegenden Erfindung.

15

5

# Referenzen

5

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger EP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ, the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992) Definitions for Sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in Sepsis. Chest 101,1656–1662; und Crit Care Med 1992; 20: 864-874.

10

Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher CJ Jr, Faist E, Reinhart K (2003) Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical Sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. Crit Care Med. 31:1560-7.

15

3. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR; European Sepsis Group (2003) Influence of systemic inflammatory response syndrome and Sepsis on outcome of critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med. 168:77-84.

20

4. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B: Incidence, risk factors, and outcome of severe Sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA 1995; 274: 968-974

25

 Le-Gall JR, Lemeshow S, Leleu G, Klar J, Huillard J, Rue M, Teres D, Artigas A: Customized probability models for early severe Sepsis in adult intensive care patients. Intensive Care Unit Scoring Group. JAMA 1995; 273: 644-650

- 6. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. (2003) The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired Sepsis. Intensive Care Med. [Epub ahead of print]
- Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia--United
   States, 1979-1987. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1990; 39: 31-34
  - 8. Bone, R. C. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. Ann Intern Med 1991; 114: 332-333
  - 9. Matot, I., C. L. Sprung, et al. Definition of sepsis. Intensive Care Med 2001; 27 (suppl): S3-S9.
  - 10. Friedland, J. S., J. C. Porter, et al. Plasma proinflammatory cytokine concentrations, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III scores and survival in patients in an intensive care unit. Crit Care Med 1996; 24: 1775-1781.
- 11. Beutler, B., A. Poltorak, et al. Sepsis and evolution of the innate immune response. Crit Care Med 2001; 29: S2-S6.
  - 12. Vincent JL, Angus D, Annane D, et al. (2001) Clinical expert round table discussion (session 5) at the Margaux Conference on Critical Illness: outcomes of clinical trials in Sepsis: lessons learned. Crit Care Med 29:S136-137.
  - 13. Abraham, E., Laterre P. F., et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. Crit Care Med 2001; 29: 503-510
  - 14. Abraham, E., Reinhart K., et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter,

10

15

25

randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. Crit Care Med 2001; 29: 2081-2089

15. Pittet, D., Harbarth S., et al. Impact of immunomodulating therapy on morbidity in patients with severe sepsis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 852-857

5

10

20

25

- 16. Abraham, E., Marshall J. C., et al. Sepsis and mediator-directed therapy: rethinking the target populations. Mediator-directed therapy in sepsis: rethinking the target populations. Toronto, Canada, 31 October-1 November 1998. Mol Med Today 1999; 5: 56-58.40-43
- 17. Abraham, E., Raffin T. A. Sepsis therapy trials. Continued disappointment or reason for hope? JAMA 1994; 271: 1876-1878.
- 18. Zeni F., Freeman B., et al. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. Crit Care Med 1997; 25: 1095-1100
  - 19. Bone, R. C. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991; 115: 457-469
  - 20. Marshall JC (2000) SIRS and MODS: What is there relevance to the science and practise of intensive care?, Shock 14:586-589
  - 21. Vincent J-L (1997) Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. Crit Car Med 25:372-374
  - 22. Ramsay G, Gerlach H, Levy MM et al (2003) An international sepsis survey: As tudy of doctor's knowledge and perception about sepsis. Crit Care Med 31
  - 23. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Cri Car Med Vol 31, No 4

- 24. http://www.krebsinformation.de/tnm-system.html (Stand 1. März 2004)
- 25. Straube E (2003) Sepsis microbiological diagnosis. Infection 31:284

- 26. Rußwurm S. (2002) Procalcitonin als Marker bakterieller Infektionen und Sepsis: Einfluss sepsisrelevanter Bedingungen auf die Expression von Procalcitonin, Habilitationsschrift eingereicht bei der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena
- 27. Southern EM (1974) An improved method for transferring nucleotides from electrophoresis strips to thin layers of ion-exchange cellulose. Anal Biochem 62:317-318
- 28. Gillespie D, Spiegelman S (1965) A quantitative assay for DNA-RNA hybrids with DNA immobilized on a membrane. J Mol Biol 12:829-842
- 29. Lennon GG, Lehrach H (1991) Hybridization analyses of arrayed cDNA libraries. Trends Genet 7: 314-317
- 30. Kafatos FC, Jones CW, Efstratiadis A (1979) Determination of nucleic acid sequence homologies and relative concentrations by a dot hybridization procedure. Nucl Acid Res 7:1541-1552
- 31. Fodor SP, Read JL, Pirrung MC, Stryer L, Lu AT, Solas D (1991) Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. Science 251:767-773
- 32. Pease AC, Solas D, Sullivan EJ, Cronin MT, Holmes CP, Fodor SP (1994) Light-generated oligonucleotide arrays for rapid DNA sequence analysis. Proc Natl Acad Sci USA 91:5022-5026
- 33. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO (1995) Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. Science 270:467-470

5

10

15

20

- 34. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al. (1999) Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science 286:531-537
- 35. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 403:503-511
- 36. Henry GL, Zito K, Dubnau J, (2003) Chipping away at brain function: mining for insights with microarrays. Current Opinion in Neurobiology, 13:570-576
  - 37. Fillion I, Ouellet N, Simard M, et al.(2002) Role of chemokines and formyl peptides in pneumococcal pneumonia-induced monocyte/macrophage recruitment. J Immunol.;166(12):7353-61.
  - 38.Zhao B, Bowden RA, Stavchansky SA, Bowman PD (2001) Human endothelial cell response to gram-negative lipopolysaccharide assessed with cDNA microarrays. Am J Physiol Cell Physiol. Nov;281(5):C1587-95.
- 39. Chinnaiyan AM, Huber-Lang M, Kumar-Sinha C et al. (2001) Molecular signatures of Sepsis: multiorgan gene expression profiles of systemic inflammation. Am J Pathol. 159(4):1199-209.
  - 40. Cobb JP, Laramie JM, Stormo GD et al. (2002) Sepsis gene expression profiling: Murine splenic compared with hepatic response determined by using complementary DNA microarrays. Crit Care Med Vol. 30, No.12, 2711-2721
  - 41. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, et al. (2004) Role of interleukine 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. The Lancet Vol. 363 Nr. 9404: 203-209

15

25

- 42. Eiling K, Kotsch K, Strohmeyer J-C et al. (2003) Identification of differentially expressed genes during systemic inflammatory response syndrome using cDNA microarrays. Infection 31:301
- 43. Huber W, Heydebreck A, Sueltmann H, et al. (2003) Parameter estimation for the calibration and variance stabilization of microarray data. Stat. Appl. in Gen. and Mol. Biol.. Volume 2: No 1, Article 3

#### Sequenz ID: 1 (NM\_006986)

GGCACGAGGAGGTGCGGCTGCTGAGAGCCGAGCCCAGCAATCCCGATCCTCTGAGTCGTGAAGAAGGGAGGCAGCGAGG GGGTTGGGGTTGGGGCCTGAGGCAAGCCCCCAGGCTCCGCTCTTGCCAGAGGGACAGGAGCCATGGCTCAGAAAATGGAC TGTGGTGCGGGCCTCCTCGGCTTCCAGGCTGAGGCCTCCGTAGAAGACAGCGCCTTGCTTATGCAGACCTTGATGGAGGC CATCCAGATCTCAGAGGCTCCACCTACTAACCAGGCCACCGCAGCTGCTAGTCCCCAGAGTTCACAGCCCCCAACTGCCA ATGAGATGGCTGACATTCAGGTTTCAGCAGCTGCCGCTAGGCCTAAGTCAGCCTTTAAAGTCCAGAATGCCACCACAAAA GGCCCAAATGGTGTCTATGATTTCTCTCAGGCTCATAATGCCAAGGATGTGCCCAACACGCAGCCCAAGGCAGCCTTTAA GTCCCAAAATGCTACCTCCAAAGGTCCAAATGCTGCCTATGATTTTTCCCAGGCAGCAACCACTGGTGAGTTAGCTGCTA ACAAGTCTGAGATGGCCTTCAAGGCCCAGAATGCCACTACTAAAGTGGGCCCAAATGCCACCTACAATTTCTCTCAGTCT CTCAATGCCAATGACCTGGCCAACAGCAGGCCTAAGACCCCTTTCAAGGCTTGGAATGATACCACTAAGGCCCCAACAGC AACCTGACGGTGCAACTGCACAGACATCAGCAGATGGTTCCCAGGCTCAGAATCTGGAGTCCCGGACAATAATTCGGGGC AAGAGGACCCGCAAGATTAATAACTTGAATGTTGAAGAGAACAGCAGTGGGGATCAGAGGCGGGCCCCACTGGCTGCAGG GACCTGGAGGTCTGCACCAGTTCCAGTGACCACTCAGAACCCACCTGGCGCACCCCCCAATGTGCTCTGGCAGACGCCAT TGGCTTGGCAGAACCCCTCAGGCTGGCAAAACCAGACAGCCAGGCAGACCCCACCAGCACGTCAGAGCCCTCCAGCTAGG CAGACCCCACCAGCCTGGCAGAACCCAGTCGCTTGGCAGAACCCAGTGATTTGGCCAAACCCAGTAATCTGGCAGAACCC AGTGATCTGGCCAAACCCCATTGTCTGGCCCGGCCCTGTTGTCTGGCCGAATCCACTGGCCTGGCAGAATCCACCTGGAT GGCAGACTCCACCTGGATGGCAGACCCCACCGGGCTGGCAGGGTCCTCCAGACTGGCAAGGTCCTCCTGACTGGCCGCTA CCAATTCCACCTGACTGGCAGAACCTGCGCCCCTCGCCTAACCTGCGCCCTTCTCCCCAACTCGCGTGCCTCACAGAACC GGTGCTGCACAGCCCCGAGATGTGGCCCTTCTTCAGGAAAGAGCAAATAAGTTGGTCAAGTACTTGATGCTTAAGGAC CACAAAGGTGCCCATCAAGCGCTCAGAAATGCTGAGAGATATCATCCGTGAATACACTGATGTTTATCCAGAAATCAT TCATCAGTACCCCCGAGTCCCTGGCTGGCATACTGGGAACGACCAAAGACACACCCAAGCTCGGTCTCCTCTTGGTGATT CTGGGTGTCATCTTCATGAATGGCAACCGTGCCAGTGAGGCTGTCCTCTGGGAGGCACTACGCAAGATGGGACTGCGTCC TGGGGTGAGACATCCCCTCCTTGGAGATCTAAGGAAACTTCTCACCTATGAGTTTGTAAAGCAGAAATACCTGGACTACA GACGAGTGCCCAACAGCAACCCCCCGGAGTATGAGTTCCTCTGGGGCCTCCGTTCCTACCATGAGACTAGCAAGATGAAA GTGCTGAGATTCATTGCAGAGGGTTCAGAAAAGAGACCCTCGTGACTGGACTGCACAGTTCATGGAGGCTGCAGATGAGGC CTTGGATGCTCTGGATGCTGCTGCAGCTGAGGCCGAAGCCCGGGCTGAAGCAAGAACCCGCATGGGAATTGGAGATGAGG TGGTCCAGAATTCCATTTACCTTCTGGGCCAGATACCACCAGAATGCCCGCTCCAGATTCCCTCAGACCTTTGCCGGTCC ATGTTGGATATTGCTATCAATCGCAGTAGTCTTTCCCCTGTGTGAGCTGAAGCCTCAGATTCCTTCTAAACACAGCTATC 

### Sequenz ID: 2 (NM 005319)

#### Sequenz ID: 3 (NM\_001925)

GTCTGCCTCTCTGCTCGCCTGCCTAGCTTGAGGATCTGTCACCCCAGCCATGAGGATTATCGCCCTCCTCGCTGCTAT
TCTCTTGGTAGCCCTCCAGGTCCGGGCAGGCCCACTCCAGGCAAGAGGTGATGAGGCTCCAGGCCAGGAGCAGCGTGGGC
CAGAAGACCAGGACATATCTATTTCCTTTGCATGGGATAAAAGCTCTGCTCTTCAGGTTTCAGGCTCAACAAGGGGCATG
GTCTGCTCTTGCAGATTAGTATTCTGCCGGCGAACAGAACTTCGTGTTGGGAACTGCCTCATTGGTGGTGTGAGTTTCAC
ATACTGCTGCACGCGTGTCGATTAACGTTCTGCTGTCCAAGAGAATGTCATGCTGGGAACGCCATCATCGGTGGTGTTAG
CTTCACATGCTTCTGCAGCTGAGCTTGCAGAATAGAGAAAAATGAGCTCATAATTTGCTTTGAGAGCTACAGGAAATGGT
TGTTTCTĆCTATACTTTGTCCTTAACATCTTTCTTGATCCTAAATATATCTCGTAACAAG

#### Sequenz ID: 4 (NM\_006516)

TGCTGGCCTTCGTGTCCGCCGTGCTCATGGGCTTCTCGAAACTGGGCAAGTCCTTTGAGATGCTGATCCTGGGCCGCTTC GGCCCTGGGCACCTGCACCAGCTGGGCATCGTCGGCCATCCTCATCGCCCAGGTGTTCGGCCTGGACTCCATCATGG GCAACAAGGACCTGTGGCCCCTGCTGCTGAGCATCATCTTCATCCCGGCCCTGCTGCAGTGCATCGTGCTGCCCTTCTGC CCCGAGAGTCCCCGCTTCCTGCTCATCAACCGCAACGAGGAGAACCGGGCCAAGAGTGTGCTAAAGAAGCTGCGCGGGAC AGCTGACGTGACCCATGACCTGCAGGAGATGAAGGAAGAGGTCGGCAGATGATGCGGGAGAAGAAGGTCACCATCCTGG AGCTGTTCCGCTCCCCCGCCTACCGCCAGCCCATCCTCATCGCTGTGGTGCTGCAGCTGTCCCAGCAGCTGTCTGGCATC TCGCTGGCATGGCGGGTTGTGCCATACTCATGACCATCGCGCTAGCACTGCTGGAGCAGCTACCCTGGATGTCCTATCTG AGCATCGTGGCCATCTTTGGCTTTGTGGCCTTCTTTGAAGTGGGTCCTGGCCCCATCCCATGGTTCATCGTGGCTGAACT CTTCAGCCAGGGTCCACGTCCAGCTGCCATTGCCGTTGCAGGCTTCTCCAACTGGACCTCAAATTTCATTGTGGGCATGT GCTTCCAGTATGTGGAGCAACTGTGTGGTCCCTACGTCTTCATCATCTTCACTGTGCTCCTGGTTCTGTTCTTCATCTTC AAGTGATAAGACACCCGAGGGGCTGTTCCATCCCCTGGGGGCTGATTCCCAAGTGTGAGTCGCCCCAGATCACCAGCCCG GCCTGCTCCCAGCAGCCCTAAGGATCTCTCAGGAGCACAGGCAGCTGGATGAGACTTCCAAACCTGACAGATGTCAGCCG AGCCGGGCCTGGGGCTCCTTTCTCCAGCCAGCAATGATGTCCAGAAGAATATTCAGGACTTAACGGCTCCAGGATTTTAA ATATCAGCCTGAGTCTCCTGTGCCCACATCCCAGGCTTCACCCTGAATGGTTCCATGCCTGAGGGTGGAGACTAAGCCCT CGAGACACTTGCCTTCTTCACCCAGCTAATCTGTAGGGCTGGACCTATGTCCTAAGGACACACTAATCGAACTATGAA  ${\sf ACAAAGCTTCTATCCCAGGAGGTGGCTATGGCCACCCGTTCTGCTGGCCTGGATCTCCCCACTCTAGGGGTCAGGCTC}$ CTGGAGTGCAGGGAGGGGGGAAGGGCCAGTCTGGGCTGCCGGGTTCTAGTCTCCTTTGCACTGAGGGCCACACTATT ACCATGAGAAGAGGGCCTGTGGGAGCCTGCAAACTCACTGCTCAAGAAGACATGGAGACTCCTGCCCTGTTGTGTATAGA  ${f TGCAAGATATTTATATATATTTTTTGGTTGTCAATATTAAATACAGACACTAAGTTATAGTATATCTGGACAAGCCAACTT$ GTAAATACACCACCTCACTCCTGTTACTTACCTAAACAGATATAAATGGCTGGTTTTTAGAAACATGGTTTTGAAATGCT GACTCAGGATCCAGTCCCTTACACGTACCTCTCATCAGTGTCCTCTTGCTCAAAAATCTGTTTGATCCCTGTTACCCAGA TTGTGCCAGCCGTGATGCTCAGGCTTGAAATCGCATTATTTTGAATGTGAAGGGAA

#### Sequenz ID: 5 (D87452)

CTTGTTGTTGATCCGTACCCAGTGGGCAGCGCCGGGAGCTGGACCAAGCGGCCGGTGAGAGGCCGCTGTAGCGGTGCTCA GCCACCTGTGCTGCCTGCCAGGGGGGGGCCGAAACCTGGAGGCCCGGGGGGCCCAGCTCCCGTAGGGAGCCGTGGGCGC TCGGTGCCCGGGCCGGGCAGGACAGAATAATAAGCTGAATAGAATCTGACCATTGGCTTTCACCTGGCCAGGACCTTCTA  ${ t TGTAGCTCTCCTTTTGTGGCCCATGTGCTGCATCCTCTGCCCTCAGTGTGCAACTGGCCCCCAACGCAATGTGTGTTTGT}$ CAAACCATGGAAGTGGGGCAGTATGGCAAGAATGCAAGTCGGGCTGGAGACCGGGGAGTCCTCCTGGAGCCCTTCATCCA CCAAGTAGGCGGACACAGCAGCATGATGCGTTACGACGATCACACTGTGTGCAAGCCCCTCATCTCCCGGGAACAGCGCT lackGTGATGGTTACATCAACTTAGTGGCCTATCCTTATGTGGAAAGTGAGACTGTGGAACAGGATGACACAACAGAACGGGA TCCCTTGAGACCTCTGAGAGCTCACAGGAGGCAAAGAGTCCGAAGGTGGAGCTGCACAGCCACTCAGAGGTCCCTTTC CAGATGCTAGATGGCAACAGTGGCTTGAGTTCTGAGAAGATCAGCCACAACCCCTGGAGCCTGCGTTGTCACAAGCAGCA GCTGAGCCGCATGCGCTCCGAGTCCAAGGACCGAAAGCTCTACAAGTTCCTCCTGCTTGAGAACGTGGTGCACCACTTCA AGTACCCCTGCGTGTTGGACCTGAAGATGGGCACGCGGCAGCATGGCGATGACGCGTCAGCTGAGAAGGCAGCCCGGCAG ATGCGGAAATGCGAGCAGAGCACATCAGCCACGCTGGGCGTCAGGGTCTGCGGCATGCAGGTGTACCAGCTGGACACAGG GCATTACCTCTGCAGGAACAAGTACTATGGCCGTGGGCTCTCCATTGAAGGCTTCCGCAATGCCCTCTATCAATATCTGC ACAATGGCCTGGACCTGCGACGTGACCTGTTTGAGCCTATCCTGAGCAAACTGCGGGGCCTGAAAGCTGTGCTGGAGCGG CCGCCGGTCTGAGATGCGTCTCAAGCACCTGGACATGGTGCTCCCTGAGGTGGCGTCATCCTGTGGCCCCAGCACCAGCC CCAGCAACACCAGCCCCGAGGCGGGTCCCTCCTCTCAGCCCAAGGTGGATGTCCGCATGATTGACTTTGCACACAGCACA GGACCATTGTTCTGAACTTGCCGTGAGGACACACAGACTTGCTTTTAAAGGGGTTATATTTCTCTTTTGGTGTAAACTAAAA GAAATGTTTTTAGCTGTAGCCTGGAATCCATATATATAAAGTGAAGGAGGCCAGACCACACGCCCTCTCAGCCAGGCTCC AGGGTGCCCTTGGACATTGGTTTCTCTTGTCTAGATCTTTGAGATCTGTGGCTGCAGGGCCCTGCTGATTGTAAGGTAAA GCCCTGGGCTGCAGGGCCCCTCCACGCCCACTCTTCCCCTTGTTCCCCAGAAGTAGAGGGCTCTGGGTGCCCATTTCT CAAAGCTGGACCCATCCTTCGGTCTGACCTTAGCATGGGGCTAGATTAATGAAGCTGGGCTGAGGCCAACTTATGGCAGA GGGCGGCGCCTGGGTTCCCCAGGCACCTGTTGGCACGTGACAGGTTGGCACCTGTCCTATTCCTGAAACAGCCTCTCTCA CCAAGTTCCCTTGCCTAAGAAGGCCACTCCCTCCCACCCCACTGAAGTGGGGGATAGTCGGTGTCCTAGCAGGCCTCAGG 

TGTGCTGCTGCTGGATGGGCTGCTCCTCCCAGGGCTCAAGGGCTGTGGTCCGCTCAGGGTCTCATTTCCCCAGGCCAAGT TGGTATGGGCCCTGGGTGCAGGTGCCCACATTCTGCTAATGAGAGCTTTGTCTGATCAGTCCTGGGTCCATCAGTTTGTC CATGTGTCCGGCTGCCAGCCCGTCCCTTGGGATCCTTCCCCTGGGGTGTAGCCTTGTTCATTAGTATATACTCATTCCTT CATGCTTTCCTCAGCAGAACACTTCCACTTCTGAGGTGAGCTTTTGCCCCGTGCCCTTCCTCCACAGGTGTTGCCTTTTT ATAAAGACCTGATAGCAGAATAAATTGGTGTTTCCCTGTTGACCCAGCACCATTTCTGTGGGCCCTAGAATATGGCCCTCA AATGGCACAGATCTGCTGCTTCTAACAGATGGCCAGGAGGTGACACCGATTTCAGCCATTGCCAAGGTTAGCACCCTCTC CTTTGAGCCTAGGGCCACACTGTTCATTGTCACTTTAGGCAAGTGCCTGTTTGGCTTTAAAGGTAAGCCTGCCAGCTGTG GTCACAAATTACAGTCTTCTCTCTGTGCCATTCTGTGGCTTCAGCCATGGGGGCAGTAGCCCTTCATTAGTGTAGATAG TCATTCCCTGGTAGGGTGGAGGGTAAGACATAGGGTCTGGAACTGTTTGGGACCTTTTGGGGATGTCCTGTGCCTCCCAG ATTCCTAGATTCTGGGAGGAGGGCTGCCGCATTCTGCTGCTCCTCACAGCGAGCAAAGCTGCACCCACTTACATTCAGT ATTTTCCTGGCACTACAAAGAGTGGGAAGGCCTGGGATTTGCTGCTGCTCCCTTAGAGCAGGGCCCCCTCTTTTCAGCACT CTGCCCCATGCCAGAGAGCCCTGTCCCTGCCAGGCCCAGCCTTCTTAGCCCCAACTTGGGAACAAAGTGCAACATGGGAT CATGGGTTGGGGTGCTCAGGTGAGCCCTCTCTATAGTGCTTCCCTGGGCCAAGCTGACACCAGCCCCTGAGGGTGGGGTG AGTGAGCATGGGGATTCCCATCAAGGGGCCTGGCACCTGTGCTAGTTACGTAGCCGCTGCTCACGCGCTCACTCCTGAC  ${\tt CATGCACGTTCCCTAGATGCAGACTGCTTTGAACTTTAAAGCTGTACAATTTGGTTATGTTTTGTGCTGACTTAAAATA}$ ATTTTAATGAGGAAAAATAATGGAGAACCCTGGGAAGGACCTGGTTCTTTTGCTTCTCGGGGAACTGTAAGCCCTCGC GTTCTGGGAATCGCTCTCTGCTGCTCTTTCCTGGAAGCTAAGCCTGTCTCCACCGCCCGAGGCCTGCGCCGGTGGCTCCC CGCTGCCCGCCCCGCTTGTGTCTGAGGTCGTGTATGTCAAAAATAAAGCCGCTAGAAACGG

Sequenz ID: 6 (NM 020070)

Sequenz ID: 7 (NM\_022771)

TACCAGGCACGCGCAGGAAACATGGCGGCGGCGGGTGTTGTGAGCGGGAAGATTATATATGAACAAGAAGGAGTATAT  ${f r}$ CACTCATCTTGTGGAAAGACCAATGACCAAGACGGCTTGATTTCAGGAATATTACGTGTTTTAGAAAAGGATGCCGA GTAATAGTGGACTGGGGACCATTGGATGATGCATTAGATTCCTCTAGTATTCTCTATGCTAGAAAGGACTCCAGTTCAG TTGTAGAATGGACTCAGGCCCCAAAAGAAGAGGTCATCGAGGATCAGAACATCTGAACAGTTACGAAGCAGAATGGGAC ATGGTTAATACAGTTTCATTTAAAAGGAAACCACATACCAATGGAGATGCTCCAAGTCATAGAAATGGGAAAAGCAAATG GTCATTCCTGTTCAGTTTGACAGACCTGAAATCAATCAAGCAAAACAAAGAGGGTATGGGCTGGTCCTATTTGGTATTCT GTCTAAAGGATGACGTCGTTCTCCCTGCTCTACACTTTCATCAAGGAGATAGCAAACTACTGATTGAATCTCTTGAAAAA TATGTGGTATTGTGTGAATCTCCACAGGATAAAAGAACACTTCTTGTGAATTGTCAGAATAAGAGTCTTTCACAGTCTTT TGAAAATCTTCTTGATGAGCCAGCATATGGTTTAATACAAAAAATTAAAAAGGACCCTTATACGGCAACTATGATAGGAT TTTCCAAAGTCACAAACTACATTTTTGACAGTTTGAGAGGCAGCGATCCCTCTACACATCAACGACCACCTTCAGAAATG GCAGATTTTCTTAGTGATGCTATTCCAGGTCTAAAGATAAATCAACAAGAAGAACCAGGATTTGAAGTCATCACAAGAAT TGATTTGGGGGAACGCCCTGTTGTTCAAAGGAGAACCGGTATCACTGGAAGAATGGACTAAGAACATTGATTCTGAAG AAATTTCTTCTGGGTTATTTTCCCTGGGACAGTACCAAGGAGGAAAGAACCCAATTACAAAAGCAAAAAACTGATGAATA CTTCAGAATGAAACTGCAGTGGAAATCCATCAGCCAGGAACAAGAGAAAAAGAAATTCGAGGTTAAGAGATTATAGAAGTC CATGACATTTTGATGACCTACTGTATGTATGATTTTGATTTAGGATATGTTCAGGGAATGAGTGATTTACTTTCCCCTCT TTTATATGTGATGGAAAATGAAGTGGATGCCTTTTGGTGCTTTTGCCTCTTACATGGACCAAATGCATCAGAATTTTGAAG AACAAATGCAAGGCATGAAGACCCAGCTAATTCAGCTGAGTACCTTACTTCGATTGTTAGACAGTGGATTTTGCAGTTAC TTAGAATCTCAGGACTCTGGATACCTTTATTTTTGCTTCAGGTGGCTTTTAATCAGATTCAAAAGGGAATTTAGTTTTCT AGATATTCTTCGATTATGGGAGGTAATGTGGACCGAACTACCATGTACAAATTTCCATCTTCTTCTCTGTTGTGCTATTC TGGAATCAGAAAAGCAGCAAATAATGGAAAAGCATTATGGCTTCAATGAAATACTTAAGCATATCAATGAATTGTCCATG AAAATTGATGTGGAAGATATACTCTGCAAGGCAGAAGCAATTTCTCTACAGATGGTAAAATGCAAGGAATTGCCACAAGC

#### Sequenz ID: 8 (Y14737)

AGCCCAGCACTAGAAGTCGGCGGTGTTTCCATTCGGTGATCAGCACTGAACACAGAGGACTCACCATGGAGTTTGGGCTG AGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTTTTAAGAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAATTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGG CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGTTGTATATGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGT GTATTATTGTGCGAGAGAGGGTCGGTGGGTACGATATACTACGGTGACTACTATCGGATACTACTTTGACTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC AGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG  ${ t TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA}$ GGTCTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC CGCTCCCCGGGCTCTCGCGCGCCACGAGGATGCTTGGCACGTACCCCGTCTACATACTTCCCAGGCACCCAGCATGGAA 

#### Sequenz ID: 9 (NM 001738)

GTGGTACCCAGTCCTCAGGTGCAACCCCCTGCGTGGTCCTCTGTGGCAGCCTTCTCTCATTCAGAGCTGTTTTCCACAGA GGTAGTGAAAAGAACTGGATTTTCAAGTTCACTTTGCAAGAGAAAAAGAAAACTCAGTAGAAGATAATGGCAAGTCCAGA CTGGGGATATGATGACAAAAATGGTCCTGAACAATGGAGCAAGCTGTATCCCATTGCCAATGGAAATAACCAATCCCCTG TTGATATTAAAACCAGTGAAACCAAACATGACACCTCTCTGAAACCTATTAGTGTCTCCTACAACCCAGCCACAGCCAAA GAAATTATCAATGTGGGGCATTCTTTCCATGTAAATTTTGAGGACAACGATAACCGATCAGTGCTGAAAGGTGGTCCTTT CTCTGACAGCTACAGGCTCTTTCAGTTTCATTTTCACTGGGGCAGTACAAATGAGCATGGTTCAGAACATACAGTGGATG GTCAAATATTCTGCCGAGCTTCACGTAGCTCACTGGAATTCTGCAAAGTACTCCAGCCTTGCTGAAGCTGCCTCAAAG IGATGGTTTGGCAGTTATTGGTGTTTTGATGAAGGTTGGTGAGGCCAACCCAAAGCTGCAGAAAGTACTTGATGCCCT TCTGGACCTACCCTGGCTCTCTGACTCATCCTCCTCTTTATGAGAGTGTAACTTGGATCATCTGTAAGGAGAGCATCAGT GTCAGCTCAGAGCAGCTGGCACAATTCCGCAGCCTTCTATCAAATGTTGAAGGTGATAACGCTGTCCCCATGCAGCACAA ACAGCATGCCTTCAAATCAATCTGTAAAACTAAGAAACTTAAATTTTAGTTCTTACTGCTTAATTCAAATAATAATTAGT AAGCTAGCAAATAGTAATCTGTAAGCATAAGCTTATCTTAAATTCAAGTTTAGTTTGAGGAATTCTTTAAAATTACAACT AAGTGATTTGTATGTCTATTTTTTTCAGTTTATTTGAACCAATAAAATAATTTTATCTCTTTCT

#### Sequenz ID: 10 (L05148)

GGAATAGGTTAGTTTCAGACAAGCCTGCTTGCCGGAGCTCAGCAGACACCAGGCCTTCCGGGCAGGCCTGGCCCACCGTG
GGCCTCAGAGCTGCTGCTGGGGCATTCAGAACCGGCTCTCCATTGGCATTGGGACCAGAGACCCCGCAAGTGGCCTGTTT
GCCTGGACATCCACCTGTACGTCCCCAGGTTTCGGGAGGCCCAGGGGCGATGCCAGACCCCGCGGCGCACCTGCCTTCT
TCTACGGCAGCATCTCGCGTGCCGAGGCCGAGGAGCACCTGAAGCTGGCGGCATGGCGGACGGGCTCTTCCTGCTGCGC
CAGTGCCTGCGCTCGCTGGGCGGCTATGTGCTGTCGCTCGTGCACCACTTTCCCATCCACCACTTTCCCATCGAGCCCA
GCTCAACGGCACCTACGCCATTGCCGGCGGCAAAGCGCACTGTGGACCGGCAGAGCTCTGCGAGCCCAGCCGGACC
CCGACGGGCTGCCCTGCAACCTGCGCAAGCCGTGCAACCGGCCGTCGAGCCGCAGCCGGGGGTCTTCGACTGC
CTGCGAGACGCCATGGTGCGTGACTACGTGCGCCAGACGTGGAAGCTGGAGGCCCTGGAGCCCTGGAGCCATCATCAG
CCAGGCCCCGCAGGTGGAAAGCTCATTGCTACGACGGCCCACGAGCGGATGCCCTGGTACCACAGCAGCCTGACCGTG
AGGAGGCCGAGCGCAAACTTTACTCTGGGGCGCAGACCGACGGCAAGTTCCTGCTGAGGCCGCAAGACAGCAGCCACATCCT
TACGCCCTGTCCCTCATCTATGGGAAGACGGTGTACCACTACCTCATCAGCCAAGACAAGCGGGCAAGTACTGCATTCC

CGAGGGCACCAAGTTTGACACGCTCTGGCAGCTGGTGGAGTATCTGAAGCTGAAGGCGGACGGGCTCATCTACTGCCTGA ACTCATCCTCAGAGACGAATCGACACCCTCAACTCAGATGGATACACCCCTGAGCCAGCACGCATAACGTCCCCAGACAA ACCGCGGCCGATGCCCATGGACACGAGCGTGTATGAGAGCCCCTACAGCGACCCAGAGGAGCTCAAGGACAAGAAGCTCT TCCTGAAGCGCGATAACCTCCTCATAGCTGACATTGAACTTGGCTGCGGCAACTTTGGCTCAGTGCGCCAGGGCGTGTAC CGCATGCGCAAGAAGCAGATCGACGTGGCCATCAAGGTGCTGAAGCAGGGCACGGAGAAGCACGGAAGAGATGAT GCGCGAGGCGCAGATCATGCACCAGCTGGACAACCCCTACATCGTGCGGCTCATTGGCGTCTGCCAGGCCGAGGCCCTCA GTGGCCGAGCTGCTGCACCAGGTGTCCATGGGGGATGAAGTACCTGGAGGAGAAGAACTTTGTGCACCGTGACCTGGCGGC CCGCAACGTCCTGCTGGTTAACCGGCACTACGCCAAGATCAGCGACTTTGGCCTCTCCAAAGCACTGGGTGCCGACGACA GCTACTACACTGCCCGCTCAGCAGGGAAGTGGCCGCTCAAGTGGTACGCACCCGAATGCATCAACTTCCGCAAGTTCTCC AGCCGCAGCGATGTCTGGAGCTATGGGGTCACCATGTGGGAGGCCTTGTCCTACGGCCAGAAGCCCTACAAGAAGATGAA AGGGCCGGAGGTCATGGCCTTCATCGAGCAGGGCAAGCGGATGGAGTGCCCACCAGAGTGTCCACCCGAACTGTACGCAC  ${ t TCATGAGTGACTGCTGGATCTACAAGTGGGAGGATCGCCCCGACTTCCTGACCGTGGAGCAGCGCATGCGAGCCTGTTAC$ TACAGCCTGGCCAGCAAGGTGGAAGGGCCCCCAGGCAGCACACAGAAGGCTGAGGCTGCCTGTGCCTGAGCTCCCGCTGC CCAGGGGAGCCCTCCACGCCGGCTCTTCCCCACCCTCAGCCCCACCCCAGGTCCTGCAGTCTGGCTGAGCCCTGCTTGGT AGCTGAGGGCATTGCTTACACGGATGCCTTCCCCTGGGCCCTGACATTGGAGCCTGGGCATCCTCAGGTGGTCAGGCGTA 

quenz ID: 11 (X59314)

AACTGGTCACCCAGGAATTTTAAATTTGCTGCTGGAGGGCACAAAATTTTGTCTCTCTTTTCCTTTTTCTTACACTGGGCT GGTGCCAAGGCAGAGTAGATTCTAATATTTGAGTTGAACATTCTTGAACAGTTATCCTGGGAAACAGTAGATACCAGACA GCCCTTGAACTGGCTCCAGGCCGCTTTTTATTTGCAGGCTCTCAGTTCAGCAGTGCTTGTGGGGGATGGGCCTGTTTCATA CTCTAGATTGACTGGGAGGGAATCAAGCCAGATGGCATTCACCTCCCAGAGATGTATCCTAGACACACATTTCCACATTG TCAGGGTTCTGGTGCTTTCTTACAGTCATGCCCTACACAGTGTGTCCCTACAAAAGGTCCGAACTTTCACCTTCAGATCC TTCTTCCCTTGATTGTGGGCAAACTTGGCTGAATCTAGTTCTGTTTTATTCCAAAGGACAATTTATATCACATTGTTCAC AGAAGAGACATTCCCCCTGCCCCGTCAACCTTTTCCACACCACTGCACCACCAGGTGATTTGCATATTGTCCCCTAGGG TGGACCCTTCCCCTTGTGAGTCTGAGATAAAAAGCTCAGCTCTATCCTTGCCTTGACTGATCAGGACTCCTCAGTTCACC TTCTCACCATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGGTCCCTGGTAAGGACAGAAAGAGATGAGGG AGGACAACTGGGTGGGAGGTGAGCTCTGTGGGCTCCACAGCTTCACATGTTTATTCCAATAATGTGATAGAGGCACATGG  ${ t TCTATGCTCCAGGGAATGGAATTCAGGTTTGTCTTATGAATAATCAGGATTCACCTCCAGGGAACGATGACCAGTGCTCT$ TAAATCAAAACTTTAAAAAATGTAACTGTAAATTTATATCACAAGAGAAATTATGAAAGTTGCTCATAATGTATCTATATA AACTTGCACTTCTCTGTTATTATTTCAGGATCCAGTGAGGATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGTCAC <u>CCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCTTGGATAGTGATGATGGAAACACCTATTTGGACT</u> FACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATACGCTTTCCTATCGGGCCTCTGGAGTCCCAGACAGG AGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTG TGCAACGTATAGAGTTTCCTTCCACAGTGGTACAGCCCTGAACAGAAACCTCCCTGCTGTGGTGCCCCAGCTGCTCAC ATGCACTGCTTGTCTGGGGAGCAGGTCAGCAGCGTCTCTGAGTCTGCAAAAGAGGGGGCTGTTGGAGAATACAGGGCAGG GCAGTACAGTGTGAGCCACTGCGGCAGGTCAGCACCCCTGTTTATGTTCCTGTCACCTGCCACAGCCTTGACTCTCATAA CCAACAGGAAAATGAGGAGGTTCTAGGGCCCTGTGAGTAAAAAACTGGGATGATAGGGAAAGGAGAATGGAATCTCATCT GAATCCTCCTTCCTTGCCTACATTTGTTTAAATTTATTGAGCAAAAGGGCCAGACTACTGATCATTTCTGGCAAAACATG TTGAGTACATTTTAGGGTTTAACAGTTTTGGGTACC

#### Sequenz ID: 12 (BC030814)

## Sequenz ID: 13 (BC021275)

### Sequenz ID: 14 (BC020889)

GTCCGCGGAAATTTGAAATGGCTGACGGGTCGCTGACGGGCGGCGGCGGTCTGGAGGCAGCGGCCATGGCGCCGGAGCGCACG GGCTGGGCGTGGAGCAGGAGCTGGCGTCTCTGGAGAAAGTTTTTCAGAAGAAGTGAAGTCAAGATGAAGAACCATTTGC TTTCTGGGGAGTCCTGGCGGTTTTTATTAAGGCTGTTCATGTGAAAGCCCAAGAAGATGAAAGGATTGTTCTTGTTGAC CAAATGTAAGTGTGCCCGGATTACTTCCAGGATCATCCGTTCTTCCGAAGATCCTAATGAGGACATTGTGGAGAGAAA ATCCGAATTATTGTTCCTCTGAACAACAGGGAGAATATCTCTGATCCCACCTCACCATTGAGAACCAGATTTGTGTACC ATTTGTCTGACCTCTGTAAAAAATGTGATCCTACAGAAGTGGAGCTGGATAATCAGATAGTTACTGCTACCCAGAGCAAT ATCTGTGATGAAGACAGTGCTACAGAGACCTGCTACACTTATGACAGAAACAAGTGCTACACAGCTGTGGTCCCACTCGT ATATGGTGGTGAGACCAAAATGGTGGAAACAGCCTTAACCCCAGATGCCTGCTATCCTGACTAATTTAAGTCATTGCTGA GGGCTTTTTTTTTTTTTTGGGTGATGTAAAACCAACTCCCCGCCACCAAAATAATTAAAATAGTCACATTGTTATCTTTA TTAGGTAATCACTTCTTAATTATATGTTCATACTCTAAGTATCAAAATCTTCCAATTATCATGCTCACCTGAAAGAGGTA TGCTCTCTTAGGAATACAGTTTCTAGCATTAAACAAATAAACAAGGGGAGAAAATAAAACTCAAGGAGTGAAAATCAGGA TTTCTTTACTATTCTTTTTAAAAAAAGTTTCACTGTGTAGAGAACATATATGCATAAACATAGGTCAATTATATGTCTCC ATTAGAAAAATAATTAGGAAAACATGTTCTAGAACTAGTTACAAAAATAATTTAAGGTGAAATCTCTAATATTTATAA AAGTAGCAAAATAAATGCATAATTAAAATATATTTGGACATAACAGACTTGGAAGCAGATGATACAGACTTCTTTTTTTC ATAATCAGGTTAGTGTAAGAAATTGCCATTTGAAACAATCCATTTTGTAACTGAACCTTATGAAATATATGTATTTCATG 

## Sequenz ID: 15 (NM 005321)

#### Sequenz ID: 16 (X57817)

## Sequenz ID: 17 (NM 005564)

ATGCCCCTAGGTCTCCTGTGGCTGGGCCTAGCCCTGTTGGGGGCTCTGCATGCCCAGGCCCAGGACTCCACCTCAGACCT GATCCCAGCCCCACCTCTGAGCAAGGTCCCTCTGCAGCAGAACTTCCAGGACAACCAATTCCAGGGGAAGTGGTATGTGG TAGGCCTGGCAGGGAATGCAATTCTCAGAGAAGACAAAGACCCGCAAAAGATGTATGCCACCATCTATGAGCTGAAAGAA GACAAGAGCTACAATGTCACCTCCGTCCTGTTTAGGAAAAAGAAGTGTGACTACTGGATCAGGACTTTTGTTCCAGGTTG CCAGCCCGGCGAGTTCACGCTGGGCAACATTAAGAGTTACCCTGGATTAACGAGTTACCTCGTCCGAGTGGTGAGCACCA ACTACAACCAGCATGCTATGGTGTTCTTCAAGAAAGTTTCTCAAAAACAGGGAGTACTTCAAGATCACCCTCTACGGGAGA ACCAAGGAGCTGACTTCGGAACTAAAGGAGAACTTCATCCGCTTCTCCAAATATCTGGGCCTCCCTGAAAAACCACATCGT CTTCCCTGTCCCAATCGACCAGTGTATCGACGGCTGA

Sequenz ID: 18 (NM\_003250)

CGCGTCGCTGCCCAGCCCGGTCCGGCGCGCCACGCAGTGGATCTCTGGACAGGACAAGACTCCGAAGCTACTCCCCCAGC ACACAGCCCGGGACCCACAAACCCAGCTTGCCCCCAGCCTCCCACCTGCCACTCCCTGGCCCCTCCCACCGGCCCCCC CCTTGGCGCGGGCGCATGGTGAAAGGCCAAGTGCTGAGGCGGGTATCATGGGTGCTGTGCCCTAGGCCTGGGTGCAG GGGGTGGGTGGCCTGTGGGTGTGCCGGGGGGCCAGTGTGCCCACCCCAGTCTCTTGGCGTGCTGGAGGGCATCCTGGAT GGAATTGAAGTGAATGGAACAGAAGCCAAGCAAGGTGGGAGTGTGGGTCAGACCCAGAGGAGAACAGTGCCAGGTCACCAG ATGGAAAGCGAAAAAGAAAGAACGGCCAATGTTCCCTGAAAAGCAGCATGTCAGGGTATATCCCTAGTTACCTGGACAAA GACGAGCAGTGTGTGTGTGGGGACAAGGCAACTGGTTATCACTACCGCTGTATCACTTGTGAGGGCTGCAAGGGCTT CTTTCGCCGCACAATCCAGAAGAACCTCCATCCCACCTATTCCTGCAAATATGACAGCTGCTGTGTCATTGACAAGATCA CCCGCAATCAGTGCCAGCTGTGCCGCTTCAAGAAGTGCATCGCCGTGGCCATGGCCATGGACTTGGTTCTAGATGACTCG AAGCGGGTGGCCAAGCGTAAGCTGATTGAGCAGAACCGGGAGCGGCGGCGGAAGGAGGAGATGATCCGATCACTGCAGCA GCGACCAGAGCCCACTCCTGAAGAGTGGGATCTGATCCACATTGCCACAGAGGCCCCATCGCAGCACCAATGCCCAGGGCA **CCATTGGAAACAGAGGCGGAAATTCCTGCCCGATGACATTGGCCAGTCACCCATTGTCTCCATGCCGGACGAGACAAG** GGACCTGGAAGCCTTCAGCGAGTTTACCAAGATCATCACCCCGGCCATCACCCGTGTGGTGGACTTTGCCAAAAAACT CCATGTTCTCCGAGCTGCCTTGCGAAGACCAGATCATCCTCCTGAAGGGGTGCTGCATGGAGATCATGTCCCTGCGGG CGGCTGTCCGCTACGACCCTGAGAGCGACACCCTGACGCTGAGTGGGGAGATGGCTGTCAAGCGGGAGCAGCTCAAGAAT GGCGGCCTGGGCGTAGTCTCCGACGCCATCTTCGAACTGGGCAAGTCACTCTCTGCCTTTAACCTGGATGACACGGAAGT AGGCGTACCTGCTGGCGTTCGAGCACTACGTCAACCACCGCAAACACACATTCCGCACTTCTGGCCCAAGCTGCTGATG CCCGGAAGGACAGCAGCTTCTCGGAATGCATGTTGTTCAGGGTCCGCAGGTCCGGCAGCTTGAGCAGCAGCTTGGTGAAG CGGGAAGTCTCCAAGGGCCGGTTCTTCAGCACCAGAGCCCGAAGAGCCCGCAGCAGCGTCTCCTGGAGCTCCCACCGA AGCGGAATTCTCCATGCCCGAGCGGTCTGTGGGGAAGACGACAGCAGTGAGGCGGACTCCCCGAGCTCCTCTGAGGAGGA GTGCCATACCTTCTCCCAGGCCTCTGCCCCAAGAGCAGGAGGTGCCTGAAAGCTGGGAGCGTGGGCTCAGCAGGGCTGGT CACCTCCCATCCCGTAAGACCACCTTCCCTTCCTCAGCAGCCAAACATGGCCAGACTCCCTTGCTTTTTGCTGTGTAGTT CCCTCTGCCTGGGATGCCCTTCCCCCCTTTCTCTGCCTGGCAACATCTTACTTGTCCTTTGAGGCCCCAACTCAAGTGTCA CCTCCTTCCCCAGCTCCCCCAGGCAGAAATAG

Sequenz ID: 19 (NM\_005067)

Sequenz ID: 20 (AJ010446)

GTCTCAGTCAGGACACAGCATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTTCGGCTCCGAGGTGCCA
GATGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCGTCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA
AGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATC
CAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGC
AACCTGAAGATTTTGCAAGTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGGACCCCCGCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG
GAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTC
TGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA
ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACACCTTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA
GACTACGAGA

Sequenz ID: 21 (NM 016417)

Sequenz ID: 22 (NM\_005764)

Sequenz ID: 23 (NM 033445)

equenz ID: 24 (M18728)

 ${f T}{f T}{f G}{f C}{f C}{f$ TATTGAATCCACGCCATTCAATGTCGCAGAGGGGAAGGAGGTTCTTCTACTCGCCCACAACCTGCCCCAGAATCGTATTG GTTACAGCTGGTACAAAGGCGAAAGAGTGGATGGCAACAGTCTAATTGTAGGATATGTAATAGGAACTCAACAAGCTACC CCAGGGCCCGCATACAGTGGTCGAGAGACAATATACCCCAATGCATCCCTGCTGATCCAGAACGTCACCCAGAATGACAC TGCCCAAGCCCTCCATCTCCAGCAACACTCCAACCCCGTGGAGGACAAGGATGCTGTGGCCTTCACCTGTGAACCTGAG GTTCAGAACACAACCTACCTGTGGTGGGTAAATGGTCAGAGCCTCCCGGTCAGTCCCAGGCTGCAGCTGTCCAATGGCAA CATGACCCTCACTCTACTCAGCGTCAAAAGGAACGATGCAGGATCCTATGAATGTGAAATACAGAACCCAGCGAGTGCCA ACCGCAGTGACCCAGTCACCCTGAATGTCCTCTATGGCCCAGATGTCCCCCACCATTTCCCCCCTCAAAGGCCAATTACCGT CCAGGGGAAAATCTGAACCTCTCCTGCCACGCAGCCTCTAACCCACCTGCACAGTACTCTTGGTTTATCAATGGGACGTT CCAGCAATCCACACAAGAGCTCTTTATCCCCAACATCACTGTGAATAATAGCGGATCCTATATGTGCCAAGCCCATAACT CAGCCACTGGCCTCAATAGGACCACAGTCACGATGATCACAGTCTCTGGAAGTGCTCCTGTCCTCTCAGCTGTGGCCACC GTCGGCATCACGATTGGAGTGCTGGCCAGGGTGGCTCTGATATAGCAGCCCTGGTGTATTTTCGATATTTCAGGAAGACT GGCAGATTGGACCAGACCCTGAATTCTTCTAGCTCCTCCAATCCCATTTTATCCCATGGAACCACTAAAAACAAGGTCTG CTCTGCTCCTGAAGCCCTATATGCTGGAGATGGACAACTCAATGAAAATTTAAAGGGAAAACCCTCAGGCCTGAGGTGTG TGCCACTCAGAGACTTCACCTAACTAGAGACAGTCAAACTGCAAACCATGGTGAGAAATTGACGACTTCACACTATGGAC AGCTTTTCCCAAGATGTCAAAACAAGACTCCTCATCATGATAAGGCTCTTACCCCCCTTTTAATTTGTCCTTGCTTATGCC TGCCTCTTTCGCTTGGCAGGATGATGCTGTCATTAGTATTTCACAAGAAGTAGCTTCAGAGGGTAACTTAACAGAGTGTC TTTAACACAGCCGTGTGTTCAAATGTACAGTGGTCCTTTTCAGAGTTGGACTTCTAGACTCACCTGTTCTCACTCCCTGT TTTAATTCAACCCAGCCATGCAATGCCAAATAATAGAATTGCTCCCTACCAGCTGAACAGGGAGGAGTCTGTGCAGTTTC

## Sequenz ID: 25 (BC030813)

#### Sequenz ID: 26 (BC030813)

#### Equenz ID: 27 (NM\_003516)

#### Sequenz ID: 28 (NM\_018639)

ATACCAATGTGATTATGTGGGACCCCTACACCGGCGAAAGGCTGAGGTCACTCCACCACACCCAGGTTGACCCCGCCATG GATGACAGTGACGTCCACATTAGCTCACTGAGATCTGTGTGCTTCTCTCCAGAAGGCTTGTACCTTGCCACGGTGGCAGA TGACAGACTCCTCAGGATCTGGGCCCTGGAACTGAAAACTCCCATTGCATTTGCTCCTATGACCAATGGGCTTTGCTGCA CATTTTTTCCACATGGTGGAGTCATTGCCACAGGGACAAGAGATGGCCACGTCCAGTTCTGGACAGCTCCTAGGGTCCTG TCCTCACTGAAGCACTTATGCCGGAAAGCCCTTCGAAGTTTCCTAACAACTTACCAAGTCCTAGCACTGCCAATCCCCAA GAAAATGAAAGAGTTCCTCACATACAGGACTTTTTAAGCAACACCACATCTTGTGCTTCTTTTGTAGCAGGGTAAATCGTC CTGTCAAAGGGAGTTGCTGGAATAATGGGCCAAACATCTGGTCTTGCATTGAAATAGCATTTCTTTGGGATTGTGAATAG GATTCCACTTGCACGGCAACAGAGCCTTACGTTAAATTTTCAGTCCAGTTATGAACAGCAAGTGTTGAACTCTTTCTGCT TGTTTTGATTCAAAGTGCAGTTACTGATGTTGTTTTGATTATGCAACTAAGTAGGCCTCCAGAGCCTCTCTAGTGGCAGA GCAGCTCACACTCCCTCCGCTGGGAACGATGGCTTCTGCCTAGTACTTATCCTTGTGTTTCTGATGCAGTGGTAGCATTG GTTCAAGTTCTCTCCTGCTGTGGTCAGAGTTGCTTCGATGTTGGCCAAGTGCTTTTCTTCTTGGGCTCCCTTCTGACCTG CAGGACAGTTTTCCTGGAGCCATTTGGTATGAGGTATTAATTTAGCTTAACTAAATTACAGGGGACTCAGAGGCCGTGCT GTATGTCAGATTATACAAGGATGTATTCTTAAACCGCATGACTATTCAGATGGCTACTGAGTTATCAGTGGCCATTTATT AGCATCATATTTATTTGTATTTTCTCAACAGATGTTAAGGTACAACTGTGTTTTTCTCGATTATCTAAAAACCATAGTAC TTAAATTGAACAGTTGCAAAGATGTCTTAATTGTGTAAAGAATTGGTGTAGTCATGACTTTAGCTGATACTCTTATGTAC GAGATCTGTCTCTGCTGTTTAACTTCATTGGATTAATCAGCTGGTTTCAACTCTACTGCGAAACAAAAATAGCTCCTTAA 

sequenz ID: 29 (BC029812)

GGGCGATGAGAGCGGGTACTGCGAACTGCCGGGCGATGCTGTCGCTGCCGCCGTGATACGGAGAGCAACAGTTCCCCAGC AGCACCATGGATCTGACAAAAATGGGCATGATCCAGCTGCAGAACCCTAGCCACCCCACGGGGCTACTGTGCAAGGCCAA CCAGATGCGGCTGGCCGGGACTTTGTGCGATGTGGTCATCATGGTGGACAGCCAGGAGTTCCACGCCCACCGGACGTGC TGGCCTGCACCAGCAAGATGTTTGAGATCCTCTTCCACCGCAATAGTCAACACTATACTTTGGACTTCCTCTCGCCAAAG ACCTTCCAGCAGATTCTGGAGTATGCATATACAGCCACGCTGCAAGCCAAGGCGGAGGACCTGGATGACCTGCTGTATGC GGCCGAGATCCTGGAGATCGAGTACCTGGAGGAACAGTGCCTGAAGATGCTGGAGACCATCCAGGCCTCAGACGACAATG ACACGGAGGCCACCATGGCCGATGGCGGGGCCGAGGAAGAAGAGGACCGCAAGGCTCGGTACCTCAAGAACATCTTCATC TCGAAGCATTCCAGCGAGGAGAGTGGGTATGCCAGTGTGGCTGGACAGAGCCTCCCTGGGCCCATGGTGGACCAGAGCCC TTCAGTCTCCACTTCATTTGGTCTTTCAGCCATGAGTCCCACCAAGGCTGCAGTGGACAGTTTGATGACCATAGGACAGT AGGAGGGATGGGGGACAAGGTTGAGGAAAGAGGCCAAAGAGGGCCTGGGACCCCGACTCGAAGCAGCGTCATCACCAGTG CTAGGGAGCTACACTATGGGCGAGAGGAGGTGCCGAGCAGGTGCCACCCCCAGCTGAGGCTGGCCAGGCCCCCACTGGC CGACCTGAGCACCCAGCACCCCCGCCTGAGAAGCATCTGGGCATCTACTCCGTGTTGCCCAACCACAAGGCTGACGCTGT ATTGAGCATGCCGTCTTGCGTGÄCCTCTGGCCTCCACGTGCAGCCTGCCCTGGCTGTCTCCATGGACTTCAGCACCTATG CCGGACCATCGGAGAGCAGTGCAGCGTGTGTGGGGTCGAGCTTCCTGATAACGAGGCTGTGGAGCAGCACAGGAAGCT CACAGTGGGATGAAGACGTACGGGTGCGAGCTCTGCGGGAAGCGGTTCCTGGATAGTTTGCGGCTGAGAATGCACTTAC TGGCTCATTCAGCGGGTGCCAAAGCCTTTGTCTGTGATCAGTGCGGTGCACAGTTTTCGAAGGAGGATGCCCTGGAGACA CTCTCAAACGCCACCTGCGCTCACATACAGGCGACCACCCCTACGAGTGTGAGTTCTGTGGCAGCTGCTTCCGGGATGAG AGCACACTCAAGAGCCACAAACGCATCCACACGGGTGAGAAACCCTACGAGTGCAATGGCTGTGGCAAGAAGTTCAGCCT CAAGCATCAGCTGGAGACGCACTATAGGGTGCACACAGGTGAGAAGCCCTTTGAGTGTAAGCTCTGCCACCAGCGCTCCC GGGACTACTCGGCCATGATCAAGCACCTGAGAACGCACAACGGCGCCTCGCCCTACCAGTGCACCATCTGCACAGAGTAC 

Sequenz ID: 30 (NM 021052)

Sequenz ID: 31 (NM 001911)

#### Sequenz ID: 32 (NM 005907)

CCAACTTATTTAAAACAAAACAATTTTGTAGGTATTATTATACCCATTTCACAGATGATGATAAATGAGACCAATAGAAG TTAAATAACTTGCCAAAGGCCACACACGCTGGTGAGTGATGGAGAACGAATTAAAACTCAAGTGAGCATAATTCTAAAAGC CATCTTCTCGTTAGTGTTTCTCACTATCCAGGTCTGCCTTTGCCTTATTTAACTGAAGTTAAGCCATCCTTACCTGTGAT CACCTAGCCTCTCAGTTTGGGGGGGATCATTACAGCGGGTTTTTTAACTCCCAATGTTCTGGTCCAGTTTGCTTTACATGTT CTTATTTATACATTGTCAAGGATGACCTCAGGACAGTACAGCAAGGACACAGTGGCACTTCACATTTTGTTCCCACGAAA TGACTGGGGCATAATCTCAGATCATCTTCCTTTAGAATGTGGAAACATCAGCAGAAGAATATTAGTCTTTATACAAGTCA AATCCAAAATGACACATGTGAAAACTAATAGAGCTGACTTTCAGCCATGATAGCTTTGGCACACCCTCACATCCCTTTGTT CAACCTCTCTCCCTCAACGGAGAGCTGCATTCCTGGGAATTTCTGTTGTGCACTTTTCCCACTTGCCCTGCTGTCATTT ATGAGTTTGCTGCCTTCAAATCTTTTCAGCGCCTTCATCACGCTCTGCTTCGGGGCGATCTTCTTCCTGCCAGACTCC ACAACTTGGCCAGGATCCGCGAAAACCACGAGCGGGCTCTCAGGGAAGCCAAGGAGACCCTGCAGAAGCTGCCCGAGGAG ATCCAAAGAGACATCCTACTGGAGAAGAAGAAGGTGGCCCAGGACCAGCTGCGTGACAAGGCGCCGTTCAGAGGCCTGCC CCCGGTGGACTTCGTGCCCCCAATCGGGGTGGAGAGCCGGGGAGCCCGCCGACGCCGCCATCCGCGAGAAAAGGGCAAAGA TCAAAGAGATGATGAAACATGCTTGGAATAATTATAAAGGTTATGCCTGGGGATTAAATGAACTCAAACCTATATCAAAA GGAGGCCATTCAAGCAGTTTGTTTGGTAACATCAAAGGAGCAACTATAGTAGATGCCCTGGATACACTTTTTATTATGGA AATGAAACATGAATTTGAAGAAGCAAAATCATGGGTTGAAGAAATTTAGATTTTAATGTGAATGCTGAAATTTCTGTCT GTGGAACTTGGGGTAAAATTGCTACCTGCATTTCATACTCCCTCTGGAATACCTTGGGCATTGCTGAATATGAAAAGTGG  ${ t TATTGGAAGGAACTGGCCCTGGGGCCTCTGGAGGCAGCAGTATTCTGGCAGAATTTGGAACCCTGCATTTGGAGTTTATGC$ ACTTGAGCCACTTATCAGGAAACCCCATCTTTGCTGAAAAGGTAATGAATATTCGAACAGTACTGAACAAACTGGAAAAA CCACAAGGCCTTTATCCTAACTATCTGAATCCCAGTAGTGGACAGTGGGGTCAACATCATGTATCAGTTGGAGGACTTGG AGACAGCTTCTATGAGTATTTGCTGAAGGCCTGGTTAATGTCTGACAAGACAGATCTGGAAGCTAAGAAGATGTATTTTG ATGCTGTTCAGGCTATCGAGACTCATTTGATCCGCAAGTCTAGCAGCGGACTAACTTATATCGCAGAGTGGAAAAGGGGC CTCCTGGAGCACAAGATGGGCCACCTGACCTGCTTCGCGGGGGGCATGTTCGCACTCGGGGCTGATGCAGCTCCCGAAGG CATGGCCCAACACTACCTTGAACTCGGGGCTGAAATTGCCCGTACTTGTCATGAATCATATAATCGAACATTTATGAAAC TGGGACCAGAAGCTTTCAGATTTGATGGTGGTGTTGAAGCCATCGCTACAAGACAAAATGAAAAAAATACTACATCTTACGG AGGCCTTGGAAAACCATTGCAGAGTGAATGGAGGCTATTCAGGCCTAAGGGATGTTTACCTTCTTCATGAGAGTTATG GATGTGCAGCAGAGTTTCTTCCTGGCAGAGACATTGAAATATTTGTACCTAATATTTTCTGACGACGATCTTCTTCCA CTGGAGCATTGGATCTTCAATAGCGAGGCACATCTTCTCCCTATCCTCCCTAAAGATAAAAAGGAAGTTGAAATCAGAGA GGAATAAAAAAGACATTTATATTTTATTCTGCTCCATTCCCTTCACTGTATACCTTAATAATTCCTTTTCTGGTAATCAG GCACATGATGAACTTTGATTAGTAGGTCTGTGATTAAGTTCTTAAATTGTTTTTGCAGTCTTTTATGTTTATCATAGG TAACCTATTATCTCTGGATTTCATGAAGGTGTAATATCGTTTTTGTTAAACTGAATAGAATTGTATAGCGATGACCTCTT AATTATAATTTGATTTGACTGCAAAACTTTTTCCTCCTCTAAGAGGAGATGATGTCTGCTTTAAGCTGTAATGTTTTGCC CAGAGACAGATCTTCTGTGACAGCCTCCTTATGCAGGTCTATCATTATTTGATAGAATGTCTTCTAAAATACTTCACTCA CATTGTAATTCAAATTAGAAAGTCATTCCAAAAGGTCATGTCATGTTGACCTCATTTCATCGGAACTGCAGTATATTTTT 

#### Sequenz ID: 33 (NM\_003523)

#### Sequenz ID: 34 (NM 015523)

Sequenz ID: 35 (NM 003527)

GGGCACTGCTTTAAAACTGGGAAGGAGGAGACGAGGCCAGGGAGCCGGAGGGTCACCAAGGTAGATTTCCAGCAGCGCT

AGTCCAGCTGAACACTTTCCAGCCTTGTTTTTCAGCAGCTTTGAGGAAAAGTATAGTGATCCGTATGTGAAACTTTCATT

Sequenz ID: 36 (NM 015277)

GTACGTAGCGGATGAGAATAGAGAACTTGCTTTGGTCCAGACAAAAACAATTAAAAAGACACTGAACCCAAAATGGAATG AAGAATTTTATTTCAGGGTAAACCCATCTAATCACAGACTCCTATTTGAAGTATTTGACGAAAATAGACTGACACGAGAC GACTTCCTGGGCCAGGTGGACGTGCCCCTTAGTCACCTTCCGACAGAAGATCCAACCATGGAGCGACCCTATACATTTAA GGACTTTCTCCTCAGACCAAGAAGTCATAAGTCTCGAGTTAAGGGATTTTTGCGATTGAAAATGGCCTATATGCCAAAAA GCTTCTCAGCACCAAGAGGAACTTCCTCCTCCTCCTCCTGCCTCCCGGGTGGGAAGAAAAGTGGACAATTTAGGCCGAAC TTACTATGTCAACCACAACAACCGGACCACTCAGTGGCACAGACCAAGCCTGATGGACGTGTCCTCGGAGTCGGACAATA ACATCAGACAGATCAACCAGGAGGCAGCACCCGGCGCGCTCCCGCAGGCACATCAGCGAAGACTTGGAGCCCGAG CCCTCGGAGGGGGGGGGATGTCCCCGAGCCTTGGGAGACCATTTCAGAGGAAGTGAATATCGCTGGAGACTCTCTCGGTCT GGCTCTGCCCCCACCACCGGCCTCCCCAGGATCTCGGACCAGCCCTCAGGAGCTGTCAGAGGAACTAAGCAGAAGGCTTC AGATCACTCCAGACTCCAATGGGGAACAGTTCAGCTCTTTGATTCAAAGAGAACCCTCCTCAAGGTTGAGGTCATGCAGT GTCACCGACGCAGTTGCAGAACAGGGCCATCTACCACCGCCCAGTGCCCCAGCTGGGAGAGCGCGTTCATCAACTGTCAC ATGCTAAGGGGCGCACATACTATGTCAATCATAACAATCGAACCACAACTTGGACTCGACCTATCATGCAGCTTGCAGAA GATGGTGCGTCCGGATCAGCCACAAACAGTAACAACCATCTAATCGAGCCTCAGATCCGCCGGCCTCGTAGCCTCAGCTC GCCAACAGTAACTTTATCTGCCCCGCTGGAGGGTGCCAAGGACTCACCCGTACGTCGGGCTGTGAAAGACACCCTTTCCA CCCACAGTCCCCACAGCCATCACCTTACAACTCCCCCAAACCACAACACAAAGTCACACAGAGCTTCTTGCCACCCGGC GGGAAATGAGGATAGCGCCAAACGGCCGGCCCTTCTTCATTGATCATAACACAAAGACTACAACCTGGGAAGATCCACG AAAGAATTCACTTGGATGGCCGAACGTTTTATATTGATCATAATAGCAAAATTACTCAGTGGGAAGACCCAAGACTGCAG AACCCAGCTATTACTGGTCCGGCTGTCCCTTACTCCAGAGAATTTAAGCAGAAATATGACTACTTCAGGAAGAAATTAAA GAAACCTGCTGATATCCCCAATAGGTTTGAAATGAAACTTCACAGAAATAACATATTTGAAGAGTCCTATCGGAGAATTA TGTCCGTGAAAAGACCAGATGTCCTAAAAGCTAGACTGTGGATTGAGTTTGAATCAGAGAAAGGTCTTGACTATGGGGGT GTGGCCAGAGAATGGTTCTTCTTACTGTCCAAAGAGATGTTCAACCCCTACTACGGCCTCTTTTGAGTACTCTGCCACGGA CAACTACACCCTTCAGATCAACCCTAATTCAGGCCTCTGTAATGAGGATCATTTGTCCTACTTCACTTTATTGGAAGAG TTGCTGGTCTGGCCGTATTTCATGGGAAGCTCTTAGATGGTTTCTTCATTAGACCATTTTACAAGATGATGTTGGGAAAG CAGATAACCCTGAATGACATGGAATCTGTGGATAGTGAATATTACAACTCTTTGAAATGGATCCTGGAGAATGACCCTAC AAATAATGGTCACAAATGAAAACAAAAGGGAATATATCGACTTAGTCATCCAGTGGAGATTTGTGAACAGGGTCCAGAAG GTTGCTCATGTGCGCCCTCGGTGATGTGGATGTGAATGACTGGAGACAGCATTCTATTTACAAGAACGGCTACTGCCCAA ACCACCCCGTCATTCAGTGGTTCTGGAAGGCTGTGCTACTCATGGACGCCGAAAAGCGTATCCGGTTACTGCAGTTTGTC ACAGGGACATCGCGAGTACCTATGAATGGATTTGCCGAACTTTATGGTTCCAATGGTCCTCAGCTGTTTACAATAGAGCA ATGGGGCAGTCCTGAGAAACTGCCCAGAGCTCACACATGCTTTAATCGCCTTGACTTACCTCCATATGAAACCTTTGAAG ATTTACGAGAGAAACTTCTCATGGCCGTGGAAAATGCTCAAGGATTTGAAGGGGTGGATTAAGCACCCTGTACCTCGGGG GTGGTTGTTCTTCAAGCAAGTTCTGCTTGCACTTTTGCATTTGCCTAACAGACTTTTGCAGAGGCGATGGCAGAGAGCAG CTGCAGGCATGGTCCCTGGAGCCGAGCCTTCACCACGCACTCGTCCAAGTTCGGATGCGGGAACCTGGTCCCAGCTTGAG TTCCTGCCTTTCCCACCACAAATTATCAACTGGTTGATGTGTACACTAATTACATTTCAGGAGGACTTAATGCTATTTAT 

Sequenz ID: 37 (NM\_000250)

GACAATATCAGGTGAGCTGTGGAGGTGGGGTCCTTGGAAGCTGGATGACAGCAGCTGGCAAGGGGATAAGAGAGCAGTGA GCCCCTCCCTCAAGGAGGTCTGGCTTTATCCATAGACAGGGCCCTCTGAGGTGGGGCTGAGGTACAAAGGGGGATTGAGC GGTCTCACTGCAGAGATGAAGCTGCTTCTGGCCCTAGCAGGGCTCCTGGCCATTCTGGCCACGCCCCAGCCCTCTGAAGG TGCTGCTCCAGCTGTCCTGGGGGAGGTGGACACCTCGTTGGTGCTGAGCTCCATGGAGGAGGCCAAGCAGCTGGTGGACA TTCAAGCAGCCGGTGGCAGCCACCAGGACGGCGGTGAGGGCCGCTGACTACCTGCACGTGGCTCTAGACCTGCTGGAGAG CAAGCGGCTGCGCCTACCAGGACGTGGGGGTGACTTGCCCGGAGCAGGACAAATACCGCACCATCACCGGGATGTGCAAC TCTTCCCTACGGCTGGACGCCCGGGGTCAAGCGCAACGGCTTCCCGGTGGCTCTGGCTCGCGCGGTCTCCAACGAGATCG GACCTCGACTTCACCCCTGAGCCGGCCGCCCGGGCCTCCTTCGTCACTGGCGTCAACTGCGAGACCAGCTGCGTTCAGCA GCCGCCTGCTTCCCGCTCAAGATCCCGCCCAATGACCCCCGCATCAAGAACCAAGCCGACTGCATCCCGTTCTTCCGCT GTGTACGGCAGCGAGGAGCCCCTGGCCAGGAACCTGCGCAACATGTCCAACCAGCTGGGGCTGCTGGCCGTCAACCAGCG CTTCCAAGACAACGGCCGGGCCCTGCTGCCCTTTGACAACCTGCACGATGACCCCTGTCTCCTCACCAACCGCTCAGCGC CATCCCCTGCTTCCTGGCAGGGGACACCCGTTCCAGTGAGATGCCCGAGCTCACCTCCATGCACACCCTCTTACTTCGG AGCACAACCGGCTGGCCACAGAGCTCAAGAGCCTGAACCCTAGGTGGGATGGGGAGAGGCTCTACCAGGAAGCCCGGAA  ${f E}$ ATCGTGGGGGCCATGGTCCAGATCATCACTTACCGGGACTACCTGCCCCTGGTGCTGGGGCCAACGGCCATGAGGAAGT ACCTGCCCACGTACCGTTCCTACAATGACTCAGTGGACCCACGCATCGCCAACGTCTTCACCAATGCCTTCCGCTACGGC CACACCCTCATCCAACCCTTCATGTTCCGCCTGGACAATCGGTACCAGCCCATGGAACCCAACCCCGTGTCCCCCTCAG CAGGGTCTTTTTTGCCTCCTGGAGGGTCGTGCTGGAAGGTGGCATTGACCCCATCCTCCGGGGCCTCATGGCCACCCCTG CCAAGCTGAATCGTCAGAACCAAATTGCAGTGGATGAGATCCGGGAGCGATTGTTTGAGCAGGTCATGAGGATTGGGCTG GACCTGCCTGCTCTGAACATGCAGCGCAGCAGGGACCACGGCCTCCCAGGATACAATGCCTGGAGGCGCTTCTGTGGGCT CCCGCAGCCTGAAACTGTGGGCCAGCTGGGCACGGTGCTGAGGAACCTGAAATTGGCGAGGAAACTGATGGAGCAGTATG GCACGCCCAACAACATCGACATCTGGATGGGCGGCGTGTCCGAGCCTCTGAAGCGCAAAGGCCGCGTGGGCCCACTCCTC GCCTGCATCATCGGTACCCAGTTCAGGAAGCTCCGGGATGGTGATCGGTTTTTGGTGGGAGAACGAGGGTGTTTCAGCAT GCAGCAGCGACAGGCCCTGGCCCAGATCTCATTGCCCCGGATCATCTGCGACAACACAGGCATCACCACCGTGTCTAAGA ACAACATCTTCATGTCCAACTCATATCCCCGGGACTTTGTCAACTGCAGTACACTTCCTGCATTGAACCTGGCTTCCTGG AGGGAAGCCTCCTAGAGGCCAGGTAAGGGGGTGCAGCAGTGAGGGGTATATCTGGGCTGGCCAGTTGGAACCACGGAGAT CTCCTTGCCCTAGATGAGCCCAGCCCTGTTCTGGGTGCAGCTGAGAAAATGAGTGACTAGACGTTCATTTGTGTGCTCAT GTGCCATTTATGTGAGTGTGTTTTGTGCTGATGAGAATACTGAGTATGTGGAAGGCAGCAGAGCGGACTGGTGAGGAGC CCTTAAACAAGAGTTTTCTTCCTTGTAAATTACATCTGTCATGGTTTCTTGGAGGGCCCACTTGTATCCTCTGGTTCTTC ATTTATTGAGCACCTACTACATGCAAGGCACTGTACTAGGCGTGAGAAGCATATAGAGGCAAGAAGAGATACCAAGATG CCATCTGTGTCCTGGTTAGCAGAGCTGGACCAGTGGTGCCTTGGAGGGATAAGCCAGCTGCAGCTGGGCTGTGTGTTGA TTATGGGCCCAGCCAGCCAGGCTCAGGCCATGGCTCCCCTTTTTCTTCCTCACCCTGATTTCTTGCTTATTCACTGAAG CTGATGGGGACCTCC

Sequenz ID: 38 (NM\_015972)

Sequenz ID: 39 (NM 021063)

Sequenz ID: 40 (NM\_017802)

AGACACGTGGTCCGGGTGGAAGTGTCCCTGCTGCGAGCAGGAGCTCACGCTGGGAGGGCAGACACATGGTCCCGTGGAAG TGTCCCTGCTGCAAGCAGGAGCGCTAGTGCTGGGAGGGGGGGACACGTGGCTCCGGGCAGAAGTGTCCGCCAGCAGGAGCG CTCGTGCTTGGAAGGTAGACACGTGGCCCGGGCGAAGTATCCTTGCAGCGAGCAGGAGCTGGCGCTGGGAGGGCAGACA CGTGGTCCGGGCGGAAGTGTCTGTGCAGCCAGCGGGAGCTCGCGCTGGGAGCGGAGACAGGCCCTGCCCTGGGAGAAGCC CTGCCACACGTCGTGCCCACGCTGAGGGCCTGTCTGCAGCCCTCCCAAGACCCGCAGATGCGCCTGAAGCTGTTCTCCAT CCTGTCCACCGTGCTCAGAGCCACGGACACCATCAACTCCCAGGGGCAGTTTCCCAGCTACCTCGAGACGGTGACAA AGGACATCCTGGCCCCAATCTGCAGTGGCATGCGGGGAGGACAGCCGCGCCCCATCCGCACGCTGCCGTGTCCTGCCTC TGGGCGCTCACCAGCAGCGAGGTCCTGTCGGCAGAGCAGATACGGGACGTGCAGGAAACACTGATGCCCCAGGTCCTGAC CACCCTGGAGGAGGATTCGAAGATGACGCGACTGATCTCATGCCGTATTATCAACACGTTCTTAAAAACCTCGGGCGGCA TGACGGATCCAGAGAACTCATCAAGATTTATCCTGAACTCTTAAAACGCCTAGATGACGTGTCCAACGATGTGAGGATG GCAGCCGCCTCCACCTTGGTCACCTGGCTGCAGTGTCTCAAGGGTGCCAACGCAAAATCCTACTATCAGAGCAGTGTCCA GTACCTGTACCGAGAGTTGCTGGTTCACCTTGACGATCCAGAGGGGCCATCCAGGATGCAATTTTAGAGGTCCTCAAAG AGGGCAGCGGGCTGTTCCCAGATCTCCTGGTGAGGGAGACGGAGGCCGTCATCCACAAGCACCGCTCGGCCACCTACTGC GAGCAGCTCCTGCAGCATGTGCAGGCCGTGCCAGCCACACAGTGACCACGCTGGTTTCAGCCACGGCACACCCTTGTCCC CACCTGAGCCAGAGTTTGTGGCCTTTAAATCTCATAAACAAGGCACCTCTGTGCCAGCAGTGAGACTGTGACAGCAAGAA  ${ t TGTACTCCTCAGGACACCTGCCCGCTCTTTCCCTGGAATAACAGCCTCTGAGTGGATTCTGCATGTTATGTGATTTGTTC$  ${ t TCAGCAGCATCTTAGATTTTAAGCCTCACGTGCGCAGCTGGTTCATGAACTATTGGCTGCATCCTGCTTAGGTGCCCACC$ ACTGAAATTTAATATCTCAGTGAACAGACTAAAAGGAATTTAGAATCCTAACAACTTACCAGATTTCTCCTGTTTTAA TATACTGGGACTTTAAAGGTTATATGTCCGGTCACCGTATGTTTTAAGTCGGTGTTAATGCTAACAGTGTTGAAAACAA ·TATTTCATGAGATCTAATTGTGGTTGCCCCTATAGGTAGCAGGAAAGTAAAGTTGCATTTCCCTCTCGCACATTCTACAC CCAAGTGCCTAAAAGATCTCATTGTAAGTGGGTAGTGTTACCGGAAGCCATTGTGTTCACACGGGGGAAATGCCGTATAT AA

## Sequenz ID: 41 (NM\_003258)

ACTTACTGCGGGACGCCTTGGAGAGTACTCGGGTTCGTGAACTTCCCGGAGGCGCAATGAGCTGCATTAACCTGCCCAC TGTGCTGCCCGGCTCCCCCAGCAAGACCCGGGGGCAGATCCAGGTGATTCTCGGGCCGATGTTCTCAGGAAAAAGCACAG AGTTGATGAGACGCGTCCGCTCCCAGATTGCTCAGTACAAGTGCCTGGTGATCAAGTATGCCAAAGACACTCGCTAC CCTGGGCGTGGCTGTCATAGGCATCGACGAGGGCAGTTTTTCCCTGACATCATGGAGTTCTGCGAGGCCATGGCCAACG CCGGGAAGACCGTAATTGTGGCTGCACTGGATGGGACCTTCCAGAGGAAGCCATTTGGGGCCCATCCTGAACCTGGTGCCG  ${\tt CTGGCCGAGAGCGTGAGGCTGACGGCGGTGTGCATGGAGTGCTTCCGGGAAGCCGCCTATACCAAGAGGCTCGGCAC}$ AGAGAAGGAGGTCGAGGTGATTGGGGGAGCAGACAAGTACCACTCCGTGTGTCGGCTCTGCTACTTCAAGAAGGCCTCAG GCCAGCCTGCCGGGCCGGACAACAAGAGAACTGCCCAGTGCCAGGAAAGCCAGGGGAAGCCGTGGCTGCCAGGAAGCTC CCGCCTACTGGACGCTGCCCTGCATGCTGCCCAGCCACTCCAGGAGGAGGTCGGGAGGCGTGGAGGGTGACCACACCTTG PCCCTCTCAGCTGCTGGGACGATCGCCCAGGCTGGAGCTGGCCCCGCTTGGTGGCCTGGGATCTGGCACACTCCCTCT  ${ t TTGGGGTGAGGGGACAGAGCCCCACGCTGTTGACATCAGCCTGCTTCTTCCCCCTCTGCGGCTTTCACTGCTGAGTTTCT$ GTTCTCCCTGGGAAGCCTGTGCCAGCACCTTTGAGCCTTGGCCCACACTGAGGCTTAGGCCTCTCTGCCTGGGATGGGCT CCCACCCTCCCCTGAGGATGGCCTGGATTCACGCCCTCTTGTTTCCTTTTGGGCTCAAAGCCCTTCCTACCTCTGGTGAT GGTTTCCACAGGAACAACAGCATCTTTCACCAAGATGGGTGGCACCAACCTTGCTGGGACTTGGATCCCAGGGGCTTATC TCTTCAAGTGTGGAGAGGGCAGGGTCCACGCCTCTGCTGTAGCTTATGAAATTAACTAATT

## Sequenz ID: 42 (BC011906)

Sequenz ID: 43 (NM 003514)

Sequenz ID: 44 (NM 031894)

ATGTCTGGCGCGCCGCAGAGAAGCAGAGCACCACTCCCGGTTCCCTGTTCCTCTCGCCGCCGGCTCCTGCCCCCAAGAA

equenz ID: 45 (AJ296290)

 ${ t TGGCTCCAGCTCCGATTCCTCCGTGGGGGAGAACTGGGAGCCGCGGCCGCCGACGCTGTGACCGGCAGGACCGAGGAGT}$ ACAGGCGCCGCCCACACTATGGACAAGGACAGCCGTGGGGCGGCCGCCGACCACTACCACCACTGAGCACCGCTTCTTC CCCCGCGGCTGTCCCGCAGAGTGCTCCACCGGAGCCCCACCGGGAAGAGACCGTGACCGCCACCGCCACTTCCCAGGTAG CCCAGCAGCCTCCAGCCGCCGCCCCTGGGGAACAGGCCGTCGCGGGCCCTGCCCCCCCGACTGTCCCCAGCAGTACC AGCAAAGACCGCCCAGTGTCCCAGCCTAGCCTTGTGGGGAGCCAAAGAGAGCCGCCGCCGGCGAGAAGTGGCAGCGGCGG TGTCTAACGATGGCCGCTTTCTCAAGTTTGACATCGAAATCGGCAGAGGCTCCTTTAAGACGGTCTACAAAGGTCTGGAC ACTGAAACCACCGTGGAAGTCGCCTGGTGTGAACTGCAGGATCGAAAATTAACAAAGTCTGAGAGGCAGAGATTTAAAGA AGAAGCTGAAATGTTAAAAGGTCTTCAGCATCCCAATATTGTTAGATTTTATGATTCCTGGGAATCCACAGTAAAAGGAA AGAAGTGCATTGTTTTGGTGACTGAACTTATGACGTCTGGAACACTTAAAACGTATCTGAAAAGGTTTAAAGTGATGAAG ATCAAAGTTCTAAGAAGCTGGTGCCGTCAGATCCTTAAAGGTCTTCAGTTTCTTCATACTCGAACTCCACCTATCATTCA CCGCGATCTTAAATGTGACAACATCTTTATCACCGGCCCTACTGGCTCAGTCAAGATTGGAGACCTCGGTCTGGCAACCC TGAAGCGGGCTTCTTTTGCCAAGAGTGTGATAGGTACCCCAGAGTTCATGGCCCCTGAGATGTATGAGGAGAAATATGAT GAATCCGTTGACGTTTATGCCTTTGGGATGTGCATGCTTGAGATGGCTACATCTGAATATCCTTACTCGGAGTGCCAAAA AATTATTGAAGGATGCATACGACAAAACAAAGATGAAAGATATTCCATCAAAGACCTTTTGAACCATGCCTTCTTCCAA FGAAACAGGAGTACGGGTAGAATTAGCAGAGGAAGATGATGGAGAAAAAATAGCCATAAAATTATGGCTACGTATTGA -AGATGTTGCACAAGAATGGTAGAGTCTGGGTATGTCTGTGAAGGTGATCACAAGACCATGGCTAAAGCTATCAAAGAC CAGTCTCAAACAGCAGGTAGAACAATCCAGTGCTTCCCAGACAGGAATCAAGCAGCTCCCTTCTGCTAGCACCGGCATAC CTACTGCTTCTACCACTTCAGCTTCAGTTTCTACACAAGTAGAACCTGAAGAACCTGAGGCAGATCAACATCAACAACTA CAGTACCAGCAACCCAGTATATCTGTGTTATCTGATGGGACGGTTGACAGTGGTCAGGGATCCTCTGTCTTCACAGAATC TCGAGTGAGCAGCCAACAGACAGTTTCATATGGTTCCCAACATGAACAGGCACATTCTACAGGCACAGTCCCAGGGCATA TACCTTCTACTGTCCAAGCACAGTCTCAGCCCCATGGGGTATATCCACCCTCAAGTGTGGCACAGGGGCAGAGCCAGGGT CAGCCATCCTCAAGTAGCTTAACAGGGGTTTCATCTTCCCAACCCATACAACATCCTCAGCAGCAGCAGGGAATACAGCA GACAGCCCCTCCTCAACAGACAGTGCAGTATTCACTTTCACAGACATCAACCTCCAGTGAGGCCACTACTGCACAGCCAG GGGACAGCCGCTCCCTACTCCCTTGCTCCCTCAGTACCCTGTCTCTCAGATTCCCATATCAACTCCTCATGTGTCTACGG CTCAGACAGGTTTCTCATCCCTTCCCATCACAATGGCAGCTGGCATTACTCAGCCTCTGCTCACGTTGGCTTCATCTGCT ACAACAGCTGCGATCCCGGGGGTATCAACTGTGGTTCCTAGTCAGCTTCCAACCCTTCTGCAGCCTGTGACTCAGCTGCC AAGTCAGGTTCACCCACAGCTCCTACAACCAGCAGTTCAGTCCATGGGAATACCAGCTAACCTTGGACAAGCTGCTGAGG TTCCACTTTCCTCTGGAGATGTTCTGTACCAGGGCTTCCCACCTCGACTGCCACCACAGTACCCAGGAGATTCAAATATT GCTCCCTCTTCCAACGTGGCTTCTGTTTGCATCCATTCTACAGTCCTATCCCCCTCCCATGCCGACAGAAGTACTGGCTAC ACCTGGGTACTTTCCCACAGTGGTGCAGCCTTATGTGGAATCAAATCTTTTAGTTCCTATGGGTGTGTAGGAGGACAGG GGAGTCTCTCAGGTTGCTCCTGCAGAGCCAGTTGCAGTAGCACAGCCCCAAGCTACCCAGCCGACCACTTTGGCTTCCTC TGTAGACAGTGCACATTCAGATGTTGCTTCAGGTATGAGTGATGGCAATGAGAACGTCCCATCTTCCAGTGGAAGGCATG

AAGGAAGAACTACAAAACGGCATTACCGAAAATCTGTAAGGAGTCGCTCTCGACATGAAAAAACTTCACGCCCAAAATTA AGAATTTTGAATGTTTCAAATAAAGGAGACCGAGTAGTAGAATGTCAATTAGAGACTCATAATAGGAAAATGGTTACATT CAAATTTGACCTAGATGGTGACAACCCCGAGGAGATAGCAACAATTATGGTGAACAATGACTTTATTCTAGCAATAGAGA GAGAGTCGTTTGTGGATCAAGTGCGAGAAATTATTGAAAAAGCTGATGAAAATGCTCAGTGAGGATGTCAGTGTGGAACCA GAGGGTGATCAGGGATTGGAGAGTCTACAAGGAAAGGATGACTATGGCTTTTCAGGTTCTCAGAAATTGGAAGGAGAGTT CAAACAACCAATTCCTGCGTCTTCCATGCCACAGCAAATAGGCATTCCTACCAGTTCTTTAACTCAAGTTGTTCATTCTG CGGGAAGGCGGTTTATAGTGAGTCCTGTGCCAGAAAGCCGATTACGAGAATCAAAAGTTTTCCCCAGTGAAATAACAGAT ACAGTTGCTGCCTCTACAGCTCAGAGCCCTGGAATGAACTTGTCTCACTCTGCATCATCCCTTAGTCTACAACAGGCCTT TTCTGAACTTAGACGTGCCCAAATGACAGAAGGACCCAACACACCCTCCAAACTTTAGTCATACAGGACCAACATTTC CAGTAGTACCTCCTTTCTTAAGTAGCATTGCTGGAGTCCCAACCACCAGCAGCAGCACCACCAGCCCCTGCAACAAGC AGCCCTCCTAATGACATTTCCACATCAGTAATTCAGTCTGAGGTTACAGTGCCCACTGAAGAGGGGGATTGCTGGAGTTGC CACCAGCACAGGTGTGGTAACTTCAGGTGGTCTCCCCATACCACCTGTGTCTGAATCACCAGTACTTTCCAGCGTAGTTT CAAGTATCACAATACCTGCAGTTGTCTCAATATCTACTACATCCCCGTCACTTCAAGTCCCCACATCCACATCTGAGATC GTTGTTTCTAGTACAGCACTGTATCCTTCAGTAACAGTTTCAGCAACTTCAGCCTCTGCAGGGGGGCAGTACTGCTACCCC AGGTCCTAAGCCTCCAGCTGTAGTATCTCAGCAGGCAGCAGCAGCACTACTGTGGGAGCCACATTAACATCAGTTTCTA CCACCACTTCATTCCCAAGCACAGCTTCACAGCTGTCCATTCAGCTTAGCAGCAGTACTTCTACTCCTACTTTAGCTGAA ACCGTGGTAGTTAGCGCACACTCACTAGATAAGACATCTCATAGCAGTACAACTGGATTGGCTTTCTCCCTCTCTGCACC ATCTTCCTCTTCCTCTCGGAGCAGGAGTGTCTAGTTATATTTCTCAGCCTGGTGGGCTGCATCCTTTGGTCATTCCAT CAGTGATAGCTTCTACTCCTATTCTTCCCCAAGCAGCAGGACCTACTTCTACACCTTTATTACCCCCAAGTACCTAGTATC  ${f R}{f C}{f C}{f T}{f G}{f C}{f T}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f T}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f A}{f C}{f C}{f$ CCAACCAGCCCCATACTCATTGTCCTGAAGTAGATTCTGATACACAACCCAAAGCTCCTGGAATTGATGACATAAAGA  ${f TCTAGAAGAAAGCTGCGGTCTCTGTTCAGTGAACACAGCTCATCTGGAGCTCAGCATGCCTCTGTCTCACTGGAGACC$ TCACTAGTCATAGAGAGCACTGTCACACCAGGCATCCCAACTACTGCTGTTGCACCAAGCAAACTCCTGACTTCTACCAC AAGTACTTGCTTACCACCAACCAATTTACCACTAGGAACAGTTGCTTTGCCAGTTACACCAGTGGTCACACCTGGGCAAG GTGCTGCCAGTGGGTACTGAACTTCCAGCAGGTACTCTACCCAGCGAGCAGCTGCCACCTTTTCCAGGACCTTCTCTAAC CCAGTCCCAGCAACCTCTAGAGGATCTTGATGCTCAATTGAGAAGAACACTTAGTCCAGAGATTATCACAGTGACTTCTG CGGTTGGTCCTGTGTCCATGGCGGCTCCAACAGCAATCACAGAAGCAGGAACACAGCCTCAGAAGGGTGTTTCTCAAGTC AAAGAAGGCCCTGTCCTAGCAACTAGTTCAGGAGCTGGTGTTTTTAAGATGGGACGATTTCAGGTTTCTGTTGCAGCAGA CGGTGCCCAGAAGAGGGTAAAAATAAGTCAGAAGATGCAAAGTCTGTTCATTTTGAATCCAGCACCTCAGAGTCCTCAG TGCTATCAAGTAGTAGTCCAGAGAGTACCTTGGTGAAACCAGAGCCGAATGGCATAACCATCCCTGGTATCTCTTCAGAT GTGCCAGAGAGTGCCCACAAAACTACTGCCTCAGAGGCAAAGTCAGACACTGGGCAGCCTACCAAGGTTGGACGTTTTCA GGTGACAACTACAGCAAACAAAGTGGGTCGTTTCTCTGTATCAAAAACTGAGGACAAGATCACTGACACAAAGAAGAAGAAG CTGTCAGAGCCTTCACATCTAAATGGGCCGTCTTCTGACCCGGAGGCCGCTTTTTTAAGTAGGGATGTGGATGATGGTTC CGGTAGTCCACACTCGCCCCATCAGCTGAGCTCAAAGAGCCTTCCTAGCCAGAATCTAAGTCAAAGCCTTAGTAATTCAT TTAACTCCTCTTACATGAGTAGCGACAATGAGTCAGATATCGAAGATGAAGACTTAAAGTTAGAGCTGCGACGACTACGA GATAAACATCTCAAAGAGATTCAGGACCTGCAGAGTCGCCAGAAGCATGAAATTGAATCTTTGTATACCAAACTGGGCAA GGTGCCCCCTGCTGTTATTATTCCCCCCAGCTGCTCCCCTTTCAGGGAGAAGACGACGACCCACTAAAAGCAAAGGCAGCA NATCTAGTCGAAGCAGTTCCTTGGGGAATAAAAGCCCCCAGCTTTCAGGTAACCTGTCTGGTCAGAGTGCAGCTTCAGTC GCACCCCAGCAGACCCTCCACCCTCCTGGCAACATCCCAGAGTCCGGGCAGAATCAGCTGTTACAGCCCCTTAAGCC CTCCCTCCAGTGACAACCTCTATTCAGCCTTCACCAGTGATGGTGCCATTTCAGTACCAAGCCTTTCTGCTCCAGGTC AAGGAACCAGCAGCACAAACACTGTTGGGGCAACAGTGAACAGCCAAGCCGCCCAAGCTCAGCCTCCTGCCATGACGTCC AGCAGGAAGGGCACATTCACAGATGACTTGCACAAGTTGGTAGACAATTGGGCCCGAGATGCCATGAATCTCTCAGGCAG GAGAGGAAGCAAAGGGCACATGAATTACGAGGGCCCTGGAATGGCAAGGAAGTTCTCTGCACCTGGGCAACTGTGCATCT CCATGACCTCGAACCTGGGTGGCTCTGCCCCCATCTCTGCAGCATCAGCTACCTCTCTAGGTCACTTCACCAAGTCTATG TGCCCCCCACAGCAGTATGGCTTTCCAGCTACCCCATTTGGCGCTCAATGGAGTGGGACGGGTGGCCCAGCACCACAGCC ACTTGGCCAGTTCCAACCTGTGGGAACTGCCTCCTTGCAGAATTTCAACATCAGCAATTTGCAGAAATCCATCAGCAACC CCCCAGGCTCCAACCTGCGGACCACTTAG

#### Sequenz ID: 46 (BC026989)

CCCCTGGGACGTTAAAGTGACCAGAGCGGATGTTCGATGGCGCCTCGGGGCAGTTTGGGGTTCTGGGTCCGGTCCAGCGG AGAACTTAGGGCGCCTTGCCGTGGTTGGCGCCCCCGGGTGCAGCGAGAGGCCATCCCCGAGCGCTATCTCCCCGGAGCG CCAGAGGCCACGGGCGCCCTTGTTCCCGCCGGCCAGGTCCTATCAAAGGAGGCTGCCGGAACTCAAGAGGCAGAAAAAGA TGGGTAGGGGCGAGGACAACGCAGGGTGCGCTGGGTTGGGACGTGGGTCCACTTTTGTAGACCAGCTGTTTGGAGAGCTG TATTTAAGACTCGCGTATCCAGTGTTTTGTCGCAGAGAGTTTTCGCTCTTAAATCCTGGGGGGTTTCTTAGAAAGCAACTT AACCGCCTTGCATCCAGTGTTCCCGATTTACTAAAATAGGTAACCAGGCGTCTCACAGTCGCCGTCCTGTCAAGAGCGCT AATGAACGTTCTCATTAACACGCAGGAGTACCGGGAGCCCTGAACCGCCGCTGCTCGGCGGATCCCAGCTGCGGTGGCG TCTTGCAGTTGAAGAGCTACATACGTAGTCAGTTTCGATTTGTTACAGACGTTAACAAATTCCTTTACCCAAGGTTATGC AAAAAAA

Sequenz ID: 47 (NM\_016614)

GAAAAAGCGGCGACTTCTGTGTGTGAGGTTTGCCTCGGTCGCAAGCTGCGATGCCGCAGTGGCTCAGTGCTTCCTGGCC GAACGACTGGGAGATGGAAAGGGCTCTGAACTCCTACTTCGAGCCTCCGGTGGAGGAGAGCGCCTTGGAACGCCGACC GAAACCATCTCTGAGCCCAAGACCTATGTTGACCTAACCAATGAAGAAACAACTGATTCCACCACTTCTAAAATCAGCC CTGTCAGAGAGGGCTCGAGGGGTGTGTTCCTACTTAGCTTTGTACAGCCCAGATGTGATATTTCTACAGGAAGTTATTCC CCCATATTATAGCTACCTAAAGAAGAGATCAAGTAATTATGAGATTATTACAGGTCATGAAGAAGGATATTTCACAGCTA TAATGTTGAAGAAATCAAGAGTGAAATTAAAAAGCCAAGAGATTATTCCTTTTTCCAAGTACCAAAATGATGAGAAACCTT  ${ t TTATGTGTGCATGTGAACGTGTCAGGAAATGAGCTTTGCCTTATGACATCCCATTTGGAGAGCACCAGAGGGCATGCTGC$ GGAACGAATGAATCAGTTAAAAATGGTTTTAAAGAAAATGCAAGAGGCTCCAGAGTCAGCTACAGTTATATTTGCAGGAG ATACAAATCTAAGGGATCGAGAGGTTACCAGATGTGGTGGTTTACCCAACAACATTGTGGATGTCTGGGAGTTTTTTGGGC AAACCTAAACATTGCCAGTATACATGGGATACACAAATGAACTCTAATCTTGGAATAACTGCTGCTTGTAAACTTCGTTT  ${ t TGATCGAATATTTTTCAGAGCAGCAGCAGAAGAGGGACACATTATTCCCCGAAGTTTGGACCTTCTTGGATTAGAAAAAC$ TGGACTGTGGTAGATTTCCTAGTGATCACTGGGGTCTTCTGTGCAACTTAGATATAATATTGTAAAATGCTTTTCAAGTG GAACACATTCCTGCATTCAGGATGTGAGGCCATTTAATAAAAAGGGCACAAAGCCTGTCAGAGTTTTCAACGGTGCTTAT AGCTGCCAGCTGGATTCCAAACAGGTACCCCATTGTCTCTGAGCTAATGTTTATATTTTTCCATTCAGGCACCGAAATAG  ${f TTAATATTTAAAATAAGTCTTCAAAAGAAAACATAAGAGATTATTGAGTTCTTGGGACTGGATCCTTTATTTCATAAGTT$ CAGATCATCTTAAATGAAAATGCCATGATTATCTGCAGTTAAGTAGATGACAGCTATTCTACATCAGACTTGATTTTTGT CAGCTAATTACATAATTGGTAAGCTATAATTGAAACCTTATGGCTTAAAATTCCTTAACTCCTTTTTGATTCATGTTTGT  ${f A}{f G}{f T}{f C}{f A}{f T}{f G}{f C}{f A}{f A}{f G}{f T}{f T}{f A}{f A}{f G}{f T}{f T}{f A}{f A}{f A}{f T}{f T}{f T}{f G}{f G}{f T}{f T}{f G}{f G}{f A}{f C}{f A}{f T}{f T}{f T}{f T}{f T}{f C}{f T}{f A}{f A}{f A}{f A}{f T}{f C}{f G}{f T}{f T}{f G}{f G}{f C}{f A}{f C}{f A}{f T}{f T}{f T}{f T}{f T}{f C}{f T}{f A}{f A}{f A}{f A}{f C}{f G}{f G}{f C}{f A}{f C}{f A}{f T}{f T}{f T}{f T}{f T}{f C}{f T}{f A}{f A}{f A}{f A}{f C}{f G}{f C}{f A}{f C}{f A}{f C}{f A}{f C}{f A}{f C}{f A}{f C}{f A}{f T}{f T}{f T}{f T}{f C}{f T}{f A}{f A}{f A}{f A}{f A}{f C}{f C}{f A}{f C}{f C}{f$ AAAATAAATGCATGAAGAGACATAGCCTTTTAGTTTTGCTAATTGTGAAATGGAAATGCTTTACAGGAAGTAAATGCA AAAAAAAAAAAAAAA

Sequenz ID: 48 (NM\_021064)

TGTGGTTGCTCGTAGTGAGTTGCGCTCGCTATGTCTGGACGTGGCAAGCAGGGAGGCAAAGCCCGCGCTAAGGCCAAGAC
TCGCTCTTCTAGGGCCGGTCTCCAGTTCCCCGTGGGCCGAGTGCACCGCCTGCTCCGCAAAGGCAACTATGCCGAGCGGG
TCGGGGCCGGCGCGCGCGCGGTGTATCTGGCAGCGGTGCTGGAGTACCTGACCGCCGAGATCCTGGAACTGGCGGCAACGCG
GCCCGCGACAACAAGAAGACCCGCATCATCCCGCGTCATCTCCAACTGGCCATCCGCAACGACGAGGAGCTCAACAAGCT
GCTGGGCAAAGTCACCATCGCACAGGGCGGTGTCCTGCCCAACATTCAGGCCGTGCTACTGCCCAAAAAAGACTGAGAGCC
ACCACAAGGCGAAGGGCAAGTAACTATCTGTACTAGTTTGTGGCAGCTCAAGTAAAATCGAGTCCAAACCAACGGCTCTT
TTCAGGGCCACCCA

Sequenz ID: 49 (NM\_006563)

#### Sequenz ID: 50 (NM 004617)

AGCAACTCCAAGGACACAGTTCACAGAAATTTGGTTCTCAGCCCCAAAATACTGATTGAATTGGAGACAATTACAAGGAC TCTCTGGCCAAAAACCCTTGAAGAGGCCCCCGTGAAGGAGGCAGTGAGGAGCTTTTGATTGCTGACCTGTGTCGTACCACC ATCCTGTTATTTTTCCTGGAGGAAAAGTGATAGATGACAACGACCACCTTTCCCAAGAGATCTGGTTTTTCGGAGGAAT ATTAGGAAGCGGTGTCTTGATGATCTTCCCTGCGCTGTGTTCTTGGGCCTGAAGAACAATGACTGCTGTGGGTGCTGCG GCAACGAGGGCTGTGGGAAGCGATTTGCGATGTTCACCTCCACGATATTTGCTGTGGTTGGATTCTTGGGAGCTGGATAC TCGTTTATCATCTCAGCCATTTCAATCAACAAGGGTCCTAAATGCCTCATGGCCAATAGTACATGGGGCTACCCCTTCCA CGACGGGGATTATCTCAATGATGAGGCCTTATGGAACAAGTGCCGAGAGCCTCTCAATGTGGTTCCCTGGAATCTGACCC TCTTCTCCATCCTGCTGGTCGTAGGAGGAATCCAGATGGTTCTCTGCGCCATCCAGGTGGTCAATGGCCTCCTGGGGACC CTCTGTGGGGACTGCCAGTGTTGTGGCTGCTGTGGGGGAGATGGACCCGTTTAAACCTCCGAGATGAGCTGCTCAGACTC TACAGCATGACGACTACAATTTCTTTTCATAAAACTTCTTCTCTTCTTGGAATTATTAATTCCTATCTGCTTCCTAGCTG TAAAGCTTAGAAAAGGCAGTTATTCCTTCTTTCCAACCAGCTTTGCTCGAGTTAGAATTTTGTTATTTTCAAATAAAAA PAGTTTGGCCACTTAACAAATTTGATTTATAAATCTTTCAAATTAGTTCCTTTTTAGAATTTACCAACAGGTTCAAAGC TACTTTTCATGATTTTTTTTTATTACAAATGTAAAATGTATAAAGTCACATGTACTGCCATACTACTTCTTTGTATATAAA GATGTTTATATCTTTGGAAGTTTTACATAAATCAAAGGAAGAAGCACATTTAAAATGAGAAACTAAGACCAATTTCTGT GT

### Sequenz ID: 51 (NM\_006875)

GAATTCGGCACGAGCGCGCGAATCTCAACGCTGCGCCGTCTGCGGGCGCTTCCGGGCCACCAGTTTCTCTGCTTTCC GCTCAATCTGCGCAGCGCCACCTCCATGTTGACCAAGCCTCTACAGGGGCCTCCCGCGCCCCCCGGGACCCCCACGCCC CGCCAGGAGGCAAGGATCGGGAAGCGTTCGAGGCCGAGTATCGACTCGGCCCCCCTCCTGGGTAAGGGGGGCTTTGGCACC GTCTTCGCAGGACACCGCCTCACAGATCGACTCCAGGTGGCCATCAAAGTGATTCCCCGGAATCGTGTGCTGGGCTGGTC CCCCTTGTCAGACTCAGTCACATGCCCACTCGAAGTCGCACTGCTATGGAAAGTGGGTGCAGGTGGTGGGCACCCTGGCG TGATCCGCCTGCTTGACTGGTTTGAGACACAGGAAGGCTTCATGCTGGTCCTCGAGCGGCCTTTGCCCCGCCCAGGATCTC  ${ t T} { t T} { t G} { t A} { t T} { t A} { t T} { t A} { t G} { t A} { t G} { t G}$ GCACTGCCATTCCCGTGGAGTTGTCCATCGTGACATCAAGGATGAGAACATCCTGATAGACCTACGCCGTGGCTGTGCCA AACTCATTGATTTTGGTTCTGGTGCCCTGCTTCATGATGAACCCTACACTGACTTTGATGGGACAAGGGTGTACAGCCCC CCAGAGTGGATCTCTCGACACCAGTACCATGCACTCCCGGCCACTGTCTGGTCACTGGGCATCCTCCTCTATGACATGGT GTGTGGGGACATTCCCTTTGAGAGGGACCAGGAGATTCTGGAAGCTGAGCTCCACTTCCCAGCCCATGTCTCCCAGACT TGTGCCCTAATCCGCCGGTGCCTGGCCCCAAACCTTCTTCCCGACCCTCACTGGAAGAGATCCTGCTGGACCCCTGG GCAAACACCAGCCGAGGATGTTACCCCTCAACCCCTCCAAAGGAGGCCCTGCCCCTTTGGCCTGGTCCTTGCTACCCT AAGCCTGGCCTGGCCTGGCCTGGCCCCAATGGTCAGAAGAGCCATCCCATGGCCATGTCACAGGGATAGATGGACATTT GTTGACTTGGTTTTACAGGTCATTACCAGTCATTAAAGTCCAGTATTACTAAGGTAAGGGATTGAGGATCAGGGGTTAGA AGACATAAACCAAGTTTGCCCAGTTCCCTTCCCAATCCTACAAAGGAGCCTTCCTCCCAGAACCTGTGGTCCCTGATTTT GGAGGGGGAACTTCTTGCTTCTCATTTTGCTAAGGAAGTTTATTTTGGTGAAGTTGTTCCCATTTTGAGCCCCGGGACTC TTATTTTGATGATGTGTCACCCCACATTGGCACCTCCTACTACCACCACACAAACTTAGTTCATATGCTTTACTTGGGC AAGGGTGCTTTCCTTCCAATACCCCAGTAGCTTTTATTTTAGTAAAGGGACCCTTTCCCCCTAGCCTAGGGTCCCATATTG TTTTTTTTTTTTTTTTTTGGGTGAGGGGACCCTACTTTGTTATCCCAAGTGCTCTTATTCTGGTGAGAAGAACCTTAAT CTGAGCCGGGATTGTCCAATTACTAAAATGTAAATAATCACGTATTGTGGGGAGGGGAGTTCCAAGTGTGCCCTCCTTTT AAAAAAA

## Sequenz ID: 52 (NM 016068)

Sequenz ID: 53 (NM 002466)

GCTGACGCCTTCGAGCGCGCGCGGGGCCCGGAGCGGCCGGAGCAGCCCGGGTCCTGACCCCGGCCCCGGCTCCCG GAGCTGCACTACCAGGACACAGATTCAGATGTGCCGGAGCAGAGGGATAGCAAGTGCAAGGTCAAATGGACCCATGAGGA CTGACCAGCAATGCCAGTACAGGTGGCTGAGAGTTTTGAATCCAGACCTTGTCAAGGGGCCATGGACCAAAGAGGAAGAC CAAAAAGTCATCGAGCTGGTTAAGAAGTATGGCACAAAGCAGTGGACACTGATTGCCAAGCACCTGAAGGGCCGGCTGGG GAAGCAGTGCCGTGAACGCTGGCACAACCACCTCAACCCTGAGGTGAAGAAGTCTTGCTGGACCGAGGAGGACCGCA TCATCTGCGAGGCCCACAAGGTGCTGGGCAACCGCTGGGCCGAGATCGCCAAGATGTTGCCAGGGAGGACAAATGCT GTGAAGAATCACTGGAACTCTACCATCAAAAGGAAGGTGGACACAGGAGGCTTCTTGAGCGAGTCCAAAGACTGCAAGCC CCCAGTGTACTTGCTGCTGGAGCTCGAGGACAAGGACGGCCTCCAGAGTGCCCAGCCCACGGAAGGCCAGGGAAGTCTTC TGACCAACTGGCCCTCCGTCCCTCCTACCATAAAGGAGGAGGAAAACAGTGAGGAGGAACTTGCAGCAGCCACCACATCG AAGGAACAGGAGCCCATCGGTACAGATCTGGACGCAGTGCGAACACCCAGAGCCCTTGGAGGAATTCCCGAAGCGTGAGGA TTCTAGCCTCTCTGAAGCCCTGGACTTGATCGAGTCGGACCCTGATGCTTGGTGTGACCTGAGTAAATTTGACCTCCCT lggaaccatctgcagaggacagtatcaacaacagcctagtgcagctgcaagcgtcacatcagcagcaagtcctgccacc CGCCAGCCTTCCGCCCTGGTGCCCAGTGTGACCGAGTACCGCCTGGATGGCCACACCATCTCAGACCTGAGCCGGAGCA GCCGGGGCGAGCTGATCCCCCATCTCCCCCAGCACTGAAGTCGGGGGCTCTGGCATTGGCACACCGCCCTCTGTGCTCAAG CATTGGAGCTGGAGAGCCCCTCGCTGACATCCACCCCAGTGTGCAGCCAGAAGGTGGTGGTCACCACCACCACTGCACCGG GACAAGACACCCCTGCACCAGAAACATGCTGCGTTTGTAACCCCAGATCAGAAGTACTCCATGGACAACACTCCCCACAC GCCAACCCCGTTCAAGAACGCCCTGGAGAAGTACGGACCCCTGAAGCCCCTGCCACAGACCCCGCACCTGGAGGAGGACT CCTGGGCTGCGGCGGAGCCCCATCAAGAAAGTCCGGAAGTCTCTGGCTCTTGACATTGTGGATGAGGATGTGAAGCTGAT GATGTCCACACTGCCCAAGTCTCTATCCTTGCCGACAACTGCCCCTTCAAACTCTTCCAGCCTCACCCTGTCAGGTATCA AAGAAGACAACAGCTTGCTCAACCAGGGCTTCTTGCAGGCCAAGCCCGAGAAGGCAGCAGTGGCCCAGAAGCCCCGAAGC CACTTCACGACACCTGCCCCTATGTCCAGTGCCTGGAAGACGGTGGCCTGCGGGGGGGACCAGGGACCAGCTTTTCATGCA GGAGAAAGCCCGGCAGCTCCTGGGCCGCCTGAAGCCCAGCCACACATCTCGGACCCTCATCTTGTCCTGAGGTGTTGAGG GTGTCACGAGCCCATTCTCATGTTTACAGGGGGTTGTGGGGGGCAGAGGGGGTCTGTGAATCTGAGAGTCATTCAGGTGACC TCCTGCAGGGAGCCTTCTGCCACCAGCCCCTCCCCAGACTCTCAGGTGGAGGCAACAGGGCCATGTGCTGCCCTGTTGCC GGGAGCTCCGTCAGCTTCTCCCAAGCCCACGTCAGGCCTGGCCTCATCTCAGACCCTGCTTAGGATGGGGGATGTGGCCA 

quenz ID: 54 (NM 021014) GATTTTCTCTTTGGATTCTTCCAAAATCAGAGTCAGACTACTCCCTGTGCCATGAACGGAGATGACACCTTTGCAAGG AGACCCACGGTTGGTGCTCAAATACCAGAGAAGATACAAAAGGCCTTCGATGATATTGCCAAATACTTCTCTAAGGAAGA GTGGGAAAAGATGAAAGTCTCGGAGAAAATCGTCTATGTGTATATGAAGAGAAAGTATGAGGCCATGACTAAACTAGGTT TCAAGGCCATCCTCCCATCTTTCATGCGTAATAAACGGGTCACAGACTTCCAGGGGAATGATTTTGATAATGACCCTAAC CGTGGGAATCAGGTTCAACGTCCTCAGATGACTTTCGGCAGGCTCCAGGGAATCTTCCCGAAGATCATGCCCAAGAAGCC AGCAGAGGAAGGAAATGTTTCGAAGGAAGTGCCAGAAGCATCTGGCCCACAAAACGATGGGAAACAGCTGTGCCCCCCGG GAAAACCAACTACCTCTGAGAAGATTAACATGATATCTGGACCCAAAAGGGGGGAACATGCCTGGACCCACAGACTGCGT GAGAGAAGCAGCTGGTGATTTATGAAGAGATCAGCGATCCTGAGGAAGATGATGAGTAACTCCCCTTGGGGATATGACA CATGCCCATGATGAGAAGCAGAACGTGGTGACCTTTCACGAACATGGGCATGGCTGTGGACCCCTCGTCATCAGGTGCAT AGCAAGTGAAAGCAAGTGTTCACAACAGTGAAAAGTTGAGCGTCATTTTTCTTAGTGTGCCCAAGAGTACGATATTAGCGT TTCCATTGTATTTTCTTGAAGTGTGTCATTCTGTTAGATATGAACATTTTCACTGATGAGCAAGACATACTTAATGCATA TTTTGGTTTGTGTATCCATGCACCTACCTTAGAAAACAAGTATTGTCAGTTACCTCTGCATGGAACAGCATTACCCTCCT TGCCATGCGTCCTGGTCAGGCTTCCCTCACTCTGTTTCCTGGTCAGCATGTACTCCCCTCATCCGATTCCCCTGTAGCAG 

Sequenz ID: 55 (NM 003779)

TGGCTGTCATGATGTACCTGTCACTGGGGGGCTTCCGAAGTCTCAGTGCCCTATTTGGCCGAGATCAGGGACCGACATTT TCTGCCCTACTGTCCAGAACGATCTCCTCTTTAGTGGGTCCTGTGTCGGTGTCCTTTAGCCCAGTGCCATCACTGGCAG AGATTGTGGAGCGGAATCCCCGGGTAGAACCAGGGGGCCGGTACCGCCCTGCAGGTTGTGAGCCCCGCTCCCGAACAGCC ATCATTGTGCCTCATCGTGCCCGGGAGCACCACCTGCGCCTGCTGCTCTACCACCTGCACCCCTTCTTGCAGCGCCAGCA GCTTGCTTATGGCATCTATGTCATCCACCAGGCTGGAAATGGAACATTTAACAGGGCAAAACTGTTGAACGTTGGGGTGC GAGAGGCCCTGCGTGATGAAGAGTGGGACTGCCTGTTCTTGCACGATGTGGACCTCTTGCCAGAAAATGACCACAATCTG TATGTGTGTGACCCCCGGGGACCCCGCCATGTTGCCGTTGCTATGAACAAGTTTGGATACAGCCTCCCGTACCCCCAGTA CTTCGGAGGAGTCTCAGCACTTACTCCTGACCAGTACCTGAAGATGAATGGCTTCCCCAATGAATACTGGGGCTGGGGTG AAGATGGTGAAGCACCGAGGAGATAAGGGCAATGAGGAAAATCCCCACAGATTTGACCTCCTGGTCCGTACCCAGAATTC CTGGACGCAAGATGGGATGAACTCACTGACATACCAGTTGCTGGCTCGAGAGCTGGGGCCTCTTTATACCAACATCACAG CAGACATTGGGACTGACCCTCGGGGTCCTCGGGCTCCTTCTGGGCCACGTTACCCACCTGGTTCCTCCCAAGCCTTCCGT CTGACTCCTCCTGTCTACCTTAATCATGAAACCGAATTCATGGGGGTTGTATTCTCCCCACCCTCAGCTCCTCACTG TTCTCAGAGGGATGTGAGGGAACTGAACTCTGGTGCCGTGCTAGGGGGGTAGGGGCCTCTCCCTCACTGCTGGACTGGAGC TGGGCTCCTGTAGACCTGAGGGGTCCCTCTCTCTAGGGTCTCCTGTAGGGCTTATGACTGTGAATCCTTGATGTCATGAT AGCCCCTCCCTGGGCATTTTCTGCCTATGCTGGAATAGCTCCCTCTTCTGGTCCTGGCTCAGGGGGCTGGGATTTTGAT ATTTTCTAATAAAGGACTTTGTCTCGC

Sequenz ID: 56 (NM 003511)

GTTCTCCATTTATCGTTTCTTCGTCATGTCGGGACGCGGCAAGCAGGGAGGCAAAGCTCGCGCCAAAGCCAAGACCCGC
TCTTCTCGTGCCGGTCTCCAGTTCCCCGTGGGCCGAGTGCACCGACTGCTCCGCAAGGGCAACTATGCTGAGCGGGTCGG
GGCCGGCGCGCGCGCGTGTACCTGGCGGCGGTGCTGGAGTACCTGACTGCCGAGATCCTGGAGCTGGCGGCAACGACGCCGCCC
GCGACAACAAGAAGAACCCGCATTATCCCGCGCCCACTTGCAGCTGGCCATCCGCAACGACGAGGAGCTCAACAAGCTGCTG
GGCAAAGTAACCATCGCTCAGGGTGGTGCCCCAACATCCAGGCTGTGCTACTGCCCAAGAAGACCAACAACAACAACAACGCCAACATCCAAGAAGACCAACATCCAAGAAGACCAACATAACAACGGCTCTTTTCAGAGCCACCTA

#### Sequenz ID: 57 (J02854)

Sequenz ID: 58 (NM\_000576)

ACCAACCTCTTCGAGGCACAAGGCACAACAGGCTGCTCTGGGATTCTCTTCAGCCAATCTTCATTGCTCAAGTGTCTGAA GCAGCCATGGCAGAAGTACCTGAGCTCGCCAGTGAAATGATGGCTTATTACAGTGGCAATGAGGATGACTTGTTCTTTGA AGCTGATGGCCCTAAACAGATGAAGTGCTCCTTCCAGGACCTGGACCTCTGCCCTCTGGATGGCGGCATCCAGCTACGAA TCTCCGACCACCACTACAGCAAGGGCTTCAGGCAGGCCGCGTCAGTTGTTGTGGCCATGGACAAGCTGAGGAAGATGCTG GTTCCCTGCCCACAGACCTTCCAGGAGAATGACCTGAGCACCTTCTTTCCCTTCATCTTTGAAGAAGAACCTATCTTCTT CGACACATGGGATAACGAGGCTTATGTGCACGATGCACCTGTACGATCACTGAACTGCACGCTCCGGGACTCACAGCAAA AAAGCTTGGTGATGTCTGGTCCATATGAACTGAAAGCTCTCCACCTCCAGGGACAGGATATGGAGCAACAAGTGGTGTTC TCCATGTCCTTTGTACAAGGAGAAGAAGTAATGACAAAATACCTGTGGCCCTTGGGCCTCAAGGAAAAGAATCTGTACCT GTCCTGCGTGTTGAAAGATGATAAGCCCACTCTACAGCTGGAGAGTGTAGATCCCAAAAATTACCCAAAGAAGAAGATGG AAAAGCGATTTGTCTTCAACAAGATAGAAATCAATAACAAGCTGGAATTTGAGTCTGCCCAGTTCCCCAACTGGTACATC ATTTGTGTCTTCCTAAAGAGAGCTGTACCCAGAGAGTCCTGTGCTGAATGTGGACTCAATCCCTAGGGCTGGCAGAAAGG GCCAGGCCTCTCTCACCTCTCCTACTCACTTAAAGCCCGCCTGACAGAAACCACGGCCACATTTGGTTCTAAGAAACCCT 

## Sequenz ID: 59 (BC027613)

AGCGTGGGTAAAAGCAAAAGCAACAGCTCAAGCAGCCTCCTTGGAGAAAACCTGAAAATTCAACTTGTTCAAGAGAAGGT CTTGTACGTGCCTAAGTTCTAGAGCCTCCTGACGTGAGCATGGCTGAGAGTGAGGACCGCTCCCTGAGGATCGTTCTGGT AGGGAAAACTGGAAGTGGGAAAAGTGCAACAGCGAACACCATCCTTGGAGAGGAAATCTTTGATTCTAGAATTGCTGCCC - AAGCTGTTACCAAGAACTGTCAAAAAGCATCCCGGGAATGGCAGGGGAGAGACCTTCTTGTTGTAGACACTCCAGGGCTC TTTGACACCAAGGAGACCTGGACACCACCTGCAAGGAAATCAGCCGCTGCATCATCTCCTCCTGCCCAGGGCCCCATGC TATTGTCCTAGTTCTGCTGCTGGGCCGCTACACAGAGGAGGAGGAGCAGAAAACCGTTGCATTGATCAAGGCTGTCTTTGGGA AGTCAGCCATGAAGCACATGGTCATCTTGTTCACTCGCAAAGAAGAGTTGGAGGGCCAGAGCTTCCATGACTTCATAGCA GATGCGGATGTGGGCCTAAAAAGCATCGTCAAGGAGTGCGGGAACCGCTGCTGTGCCTTTAGCAACAGCAAGAAAACCAG TAAGGCAGAGAAGGAAAGTCAAGTGCAGGAGTTGGTGGAGCTGATAGAGAAAATGGTGCAGTGCAACGAAGGGGCTTACT TTTCTGATGACATATACAAGGACACAGAGGAAAGGCTGAAACAACGGGAAGAGGTTTTGAGGAAAATCTACACTGACCAA TTAAATGAAGAAATTAAACTAGTAGAAGAGGATAAGCATAAATCAGAGGAAGAAAAGGAGAAAAGAAATTAAATTACTAAA GGAAGATGCTTTCAGAAATATGGCATAGGTTTTTGTCGAAATGTAAGTTTTATTCTTCCTAATTTACTGTGATTTGTTAA  ${f A}$ GTAATTAACACATCTAAAACAAAAAAAAAAAAAAA

#### Sequenz ID: 60 (AK057590)

GGACCCCGACAGGGCAGGCGCAGAGCTCCTGCTTGGGGGCTTGGGGGGTGTTTGTGGGGGGTTATTCTGCTCCGCCCCCC GGAAAGGCCAGGAGCCCTTCGGATTGGCGTCTTGCTGAGCTCCTGCTGCCCCCCTGCTGGTTTCGCGGCACTCCCTGGTCC CGGACTGAAAGTGGCTTGAGTGATAATAGAGAAGTTGAAGCTGCTTTTCAGCCTAAATTATCTCCAGAACGGCTTCTTGT TCTTCATTAGAAGAGATGCGCTTCTCAGGTTTCCAGGTGAGCCGGATAGCCCTGGCTGTAGGAGTCCAGAGAGAATAGTT CCTTCTCTGGTGTCTCTCTCTCACGAAGCCAAGAGGGGATCTCATGTAGGGACCCTTGAATAAACCATGCCCGCTGGTT AATTCCACATGCTTTTCATGTCTTGCAGTTCAGTGAATTCTACAGTCTTGGTGAAGAACACGAAGAAGACTAATCCAGAG AGGCCTGGGCCGTTCTCATACCCCCGGGAACCATATCTTACCCATTGTATGTCGCAGCTTGCAGGCCAGTGCTTGGCACA GAGCAGGGACTCAGGAAGCCTTTGTCACTAAAGTAAGAGCCTCTGCGGAGTACAGTGCATGGGGTCGGCTGGGCCAGCCC CAGGCAGCAGATCCTGGTATTGGGCTGAGGAAAGAGCACTGCGCTTGGAGTCAGTAAGATCTGCCACCTCCCTGAGTCTC ATCAGCAAAATGAGGATAAAGATAAAGATACTATAGTTGCCCAGCCTGCTTGACAGGGTTGTTGTAAGGTTCACATAAGA TGATGATATGCAAATGCTTTGTAATCTAGGAGGTGCTATTTGTCTAAAGTCTAATGGAGAATTATAATACATCCAGGAGT TAAGGAGTTCTAATGCTTAAAATGAAATAGTCTAAGATCTTAGCAAGAAAGGATTAAGAAGGACTTTTCTCTCCATATTG CTTTCTTTAATTTTTAAAAAACTCTTTGAATAGTTACCTTTCTCTATTTTGGGCTGTTTTTTGTCCCAAGAGTAGGATTTT CCCAGTAGAGTGCAGTGGTCCAAGAATGGGCCACTGGATGATACTGCTTTACCAACGAGTGACAGGACCATGAACCTC AGTTGTGAGGTTCAATGAGGGCTGGCCCTGCCACATAAATCCTCTGAGGGAGATGATGACAATTCACTGCTGATTAAT CCATTCTGCCTTTACTGTAATTAGAAGGAAATAACCCCAGAATACAAGGAATTTAGCAAGATAAGGAACCCCTGCTGCT ACCTAAACATCCATCTAAACAAAGATGTTTGGCTTTTGAAGCAAAGAGTTTGGTTCTCAAGACTGTGTTCTTTGACAGTT AATTTTCAAGAGACTGAAGACTGAATTATCATTGTTGAGAATTCTCTAGGTCTCAGTAACCCTCTGAACCAGCAGTTTG GGTGGTCGATGCCCAGCAAATAGGAGTGGGTGGCCTTTTCTCTGGTGTATAAGATTCATCTAATTTTTAGGAATTTTTGT ACCATTTTCCCCCCTCTAGAAACACATTTACTCCCCAATAATTGTACGGGAGGTGATCGAGGAAGAAGAACCAAGTGAAAA ATCAGAGGCCACCTACATGACCATGCACCCAGTTTGGCCTTCTCTGAGGTCAGATCGGAACAACTCACTTGAAAAAAAGT CAGGTGGGGGAATGCCAAAAACACAGCAAGCCTTTTGAGAAGAATGGAGAGTCCCTTCATCTCAGCAGCGGTGGAGACTC TCTCCTGTGTGTGTCCTGGGCCACTCTACCAGTGATTTCAGACTCCCGCTCTCCCAGCTGTCCTCCTGTCTCATTGTTTG GTCAATACACTGAAGATGGAGAATTTGGAGCCTGGCAGAGAGACTGGACAGCTCTGGAGGAACGGGCCTGCTGAGGGGAG GGGAGCATGGACTTGGCCTCTGGAGTGGGACACTGGCCCTGGGAACCAGGCTGAGCTGAGTGGCCTCAAACCCCCCGTTG 

## Sequenz ID: 61 (NM 003022)

#### Sequenz ID: 62 (NM 000581)

CGACCCTCGAGGGGCCCAGCCTTGGAAGGGTAACTGGACCGCTGCCGCTGGTTGCCTGGGCCAGACCAGACATGCTG
CTGCTCCTTCCGGCTTAGGAGGAGCACGCGTCCCGCTCGGGCCACTCTCCAGCCTTTTCCTGGCTGAGGAGGGGCCGAG
CTCCGGTAGGGGGGGCCGGATGAGGCGGGACCTCAGGCCCGGAAAACTGCCTGTGCCACGTGACCCGCCGCCGCCA
CTAAAAGGAGGCGCCTGCTGGCCTCCCCTTACAGTGCTTGTTCGGGGGCGCCTCGCTGGCTTCTTGGACAATTGCGCCA
TGTGCTGCTCGGCTAGCGGCGGCGGCGCCCCAGTCGGTGTATGCCTTCTCGGCGGCCCCGTTGGCCGGCGGGGAGCCTG
TGAGCCTGGGCTCCCTGCGGGGCAAGGTACTACTTATCGAGAATGTGGCGTCCCTCTGAGGCACCACGGTCCGGGACCAC
ACCCAGATGAACGAGCTGCAGCGGCGCCTCGGACCCCGGGGGCCTGGTGGTGCTCCGGCTTCCCGTGCAACCAGTTTGGCCA
ACCCAGATGAACGACGAAGAAGAATCTGAATTCCCTCAAGTACGTCCGGCCTGGTGGTGGTGGTGCCAACCAGTTTCA
TGCTCTTCGAGAAACGAAGAAGAATCTGAATTCCCTCAAGTACGTCCGGCCTTCCTGCGGGAGGCCCTGCCAGCTCCC
AGCGACGACGCCACCGCGCTTATGACCGACCCCAAGCTCATCACCTGGTCTCCCGGTGTGTCGCAACGATGTTGCCTGGAA
CTTTGAGAAGTTCCTGGTGGGCCCTGACGGTGTGCCCCTACGCAGGTACAGCCGCCGCTTCCAGACCATTGACATCGAGC
CTGACATCGAAGCCCTGCTGTCTCAAGGGCCCCAGCTGTGCCTAGGGGCGCCCCTCCTACCCCGGCTGCTTGCAGTTGCAGT
TGCTGCTGTCTCGGGGGGGTTTTCATCTATGAGGGTGTTTCCTCTAAACCTACCAGGGGAGGAACACCTTGATCTTACAGA
AAATACCACCTCGAGATGGGTGCTGGTCCTGTTGATCTTACAGA
GCCGGGTGTCAGCA

## Sequenz ID: 63 (NM 016274)

GAATTCCGCCAAGCGGGGACCTCAGGATGGAAACCAGCAGCCTGCACCGCCCGAGAAGGTCGGCTGGGTCCGGAAATTCT GCGGGAAAGGGATTTTCAGGGAGATTTGGAAAAACCGCTATGTGGTGCTGAAAGGGGACCAGCTCTACATCTCTGAGAAG GAGGTAAAAGATGAGAAAAATATTCAAGAGGTATTTGACCTGAGTGACTATGAGAAGTGTGAAGAGCTCCGGAAGTCCAA GAGCAGGAGCAAGAAAAATCATAGCAAGTTTACTCTTGCCCACTCCAAACAGCCCGGTAACACGGCACCCAACCTGATCT TCCTGGCAGTGAGTCCAGAAGAAGGAATCGTGGATCAATGCCCTCAACTCTGCCATCACCCGAGCCAAGAACCGTATC TTGGATGAGGTCACCGTTGAGGAGGACAGCTATCTTGCCCATCCCACTCGAGACAGGGCAAAAATCCAGCACTCCCGCCG CCCCAACAAGGGGACACCTAATGGCTGTGGCTTCCACCTCTACCTCGGATGGGATGCTGACCTTGGACTTGATCCAAG GAAGACCCTTCCCCTGAGGAACCAACCTCTTGTGCTGAGAGCTTTCGGGTTGACCTGGACAAGTCTGTGGCCCAGCTG CAGGGAGCCGGCGGAGAGCGGACTCAGACCGCATCCAGCCCTCCGCAGACCGGGCAAGCAGTCTCTCCCGACCTTGGGA AAAAACAGACAAAGGGGCCACCTACACCCCCCAGGCACCCAAGAAGTTGACGCCCACAGAGAAAGGCCGCTGCGCCTCCC TGGAGGAGATCCTATCTCAGCGGGATGCTGCCTCTGCCCGCACCCTCCAGCTGCGGGCTGAGGAACCCCCAACCCCTGCC CTCCCCAACCCGGGGCAGCTGTCCCGGATCCAGGACCTGGTAGCAAGGAAACTGGAGGAGACTCAGGAGCTTCTGGCAGA GGTTCAGGGACTGGGAGATGGGAAGCGAAAGGCCAAGGACCCCCCTCGGTCTCCGCCGGATTCTGAGTCAGAGCAGCTGC TGCTGGAGACGGAACGGCTGCTGGGAGAGGCATCATCGAATTGGAGCCAGGCAAAGAGGGGTGCTGCAGGAGGTCAGGGAG GAAGAGCCTGATGTGAGGGCAGGGTGGGGTCTG

#### Sequenz ID: 64 (BC013980)

TCTATGACCTGTGGGCCCAGGAGGACCCCAACGCCGTGCTCGGGCGCCACAAGATGCACGTACCTGCTCCCAAGCTGGCC CTGCCAGGCCACGCCGAGTCGTACAACCCACCCCCTGAATACCTGCTCAGCGAGGAGGAGCGCTTGGCGTGGGAACAGCA GGAGCCAGGCGAGAGGAAGCTGAGCTTTTTGCCACGCAAGTTCCCGAGCCTGCGGGCCGTGCCTACGGACGCTTCA TCCAGGAACGCTTCGAGCGCTGCCTTGACCTGTACCTGTGCCCACGGCAGCGCAAGATGAGGGTGAATGTAGACCCTGAG GACCTCATCCCCAAGCTGCCTCGGCCGAGGGACCTGCAGCCCTTCCCCACGTGCCAGGCCCTGGTCTACAGGGGCCACAG TGACCTTGTCCGGTGCCTCAGTGTCTCTCCTGGGGGCCCAGTGGCTGGTTTCAGGCTCTGACGACGGCTCCCTGCGGCTCT GGGAGGTGGCCACTGCCCGCTGTGTGAGGACTGTTCCCGTGGGGGGGCGTGGTGAAGAGTGTGGCCTGGAACCCCAGCCCC GCTGTCTGCCTGGTGGCTGCAGCCGTGGAGGACTCGGTGCTGCTGCTGAACCCAGCTCTGGGGGGACCGGCTGGTGGCGG AGGAGGAGCGCCAAGTGGGCCTGCGGCTGCGCATCTGCCACGGGAAGCCAGTGACGCAGGTGACCTGGCACGGGCGTGGG GACTACCTGGCCGTGGTGCTGGCCACCCAAGGCCACACCCAGGTGCTGATTCACCAGCTGAGCCGTCGCCGCAGCCAGAG TCCGTTCCGCCGCAGCCACGGACAGGTGCAGCGAGTGGCCTTCCACCCTGCCCGGCCCTTCCTGTTGGTGGCGTCCCAGC GCAGCGTCCGCCTCTACCACCTGCTGCGCCAGGAGCTCACCAAGAAGCTGATGCCCAACTGCAAGTGGGTGTCCAGCCTG GCGGTGCACCCTGCAGGTGACAACGTCATCTGTGGGAGCTACGATAGCAAGCTGGTGTGTGGTTTGACCTGGATCTTTCCAC CAAGCCATACAGGATGCTGAGACACCACAAGAAGGCTCTGCGGGCTGTGGCCTTCCACCCGCGGTACCCACTCTTTGCGT CAGGCTCGGACGACGCAGTGTCATCGTCTGCCATGGCATGGTGTACAATGACCTTCTGCAGAACCCCTTGCTGGTGCCC 

Sequenz ID: 66 (NM 001671)

GGGGCCCAGGGCCCTCCTATGGACCCTGCCCGCTCCCCTCCCATTGTCCACGGCTGTCCGCCCACCCCCATTCTCCAAGC TTCAGCCCCCTCCTTAGTTCGGCATCTGCACAGCACTGAAGAACCTGGGAATCAGACCCTGAGACCCTGAGCAATCCCAG CTCCAGCGCCAGCCCTATCATGACCAAGGAGTATCAAGACCTTCAGCATCTGGACAATGAGGAGAGTGACCACCATCAGC AGAAAAGGGCCACCTCCTCCCAGCCCCTCCTGCAGCGTCTCTGCTCCGGACCTCGCCTCCTCCTGCTCTCCTGGGC CAGCCTCCTGCTGCTTGTGTGTCTGTGTGATCGGATCCCAAAACTCCCAGCTGCAGGAGGAGCTGCGGGGCCTGAG AGAGACGTTCAGCAACTTCACAGCGAGCACGGAGGCCCAGGTCAAGGGCTTGAGCACCCAGGGAGGCAATGTGGGAAGAA AGATGAAGTCGCTAGAGTCCCAGCTGGAGAAACAGCAGAAGGACCTGAGTGAAGATCACTCCAGCCTGCTGCTCCACGTG AAGCAGTTCGTGTCTGACCTGCGGAGCCTGAGCTGTCAGATGGCGGCGCTCCAGGGCAATGGCTCAGAAAGGACCTGCTG CCCGGTCAACTGGGTGGAGCACGAGCGCAGCTGCTACTGGTTCTCTCGCTCCGGGAAGGCCTGGGCTGACGCCGACAACT ACTGCCGGCTGGAGGACGCGCACCTGGTGGTCGTCACGTCCTGGGAGGAGCAGAAATTTGTCCAGCACCACATAGGCCCT GAACTGGAGGCCGGAGCAGCCGGACGACTGGTACGGCCACGGGCTCGGAGGAGGAGGACTGTGCCCACTTCACCGACG CCACCTCTCCTTTAATTTATTTCTTCAATGCCTCGACCTGCCGCAGGGGTCCGGGATTGGGAATCCGCCCATCTGGGGGC CTCTTCTGCTTTCTCGGGAATTTTCATCTAGGATTTTAAGGGAAGGGAAGGATAGGGTGATGTTCCGAAGGTGAGGAGC CTAAA

Sequenz ID: 67 (NM 000072)

AGCTGCATCCCATATCTATCAAAATCAATTTGTTCAAATGATCCTCAATTCACTTATTAACAAGTCAAAATCTTCTATGT TCCAAGTCAGAACTTTGAGAGAACTGTTATGGGGCTATAGGGATCCATTTTTGAGTTTGGTTCCGTACCCTGTTACTACT ACAGTTGGTCTGTTTTATCCTTACAACAATACTGCAGATGGAGTTTATAAAGTTTTCAATGGAAAAGATAACATAAGTAA AGTTGCCATAATCGACACATATAAAGGTAAAAGGAATCTGTCCTATTGGGAAAGTCACTGCGACATGATTAATGGTACAG ATGCAGCCTCATTTCCACCTTTTGTTGAGAAAAGCCAGGTATTGCAGTTCTTTTCTTCTGATATTTGCAGGTCAATCTAT AGTTGAAAACCCAGACAACTATTGTTTCTGCACAGAAAAAATTATCTCAAAAAAATTGTACATCATATGGTGTGCTAGACA TCAGCAAATGCAAAGAAGGGAGACCTGTGTACATTTCACTTCCTCATTTTCTGTATGCAAGTCCTGATGTTTCAGAACCT ATTGATGGATTAAACCCAAATGAAGAAGAACATAGGACATACTTGGATATTCAACCTATAACTGGATTCACTTTACAATT TGCAAAACGGCTGCAGGTCAACCTATTGGTCAAGCCATCAGAAAAAATTCAAGTATTAAAGAATCTGAAGAGCAACTATA TTGTGCCTATTCTTTGGCTTAATGAGACTGGGACCATTGGTGATGAGAAGGCAAACATGTTCAGAAGTCAAGTAACTGGA TTGTGCATGCAGATCGAAAACAATAAAATAAGTATGTACCAAAAAATATTGCTTCAATAATATTAGCTTATATTACTT ATAGGTAAATAAACCTATAAATATTATCACGCAGATCACTAAAGTATATCTTTAATTCTGGGAGAAATGAGATAAAAGAT GTACTTGTGACCATTGTAACAATAGCACAATAAAGCACTGTGCCAAAGTTGTCCAAAAAA

#### Sequenz ID: 68 (BC005943)

CAGCATGCGTGGTCTTCACCCTTGGCATGTTCTCCGCCGGCCTCTCGGACCTCAGGCACATGCGAATGACCCGGAGTGT CGGGATCCTCATCGTCGTCAACACAGTGGGTGCTGCGCTTCAGACCCTGTATATCTTGGCATATCTGCATTACTGCCCT CGGAAGCGTGTTGTGCTCCTACAGACTGCAACCCTGCTAGGGGTCCTTCTCCTGGGTTATGGCTACTTTTGGCTCCTGGT ACCCAACCCTGAGGCCCGGCTTCAGCAGTTGGGCCTCTTCTGCAGTGTCTTCACCATCAGCATGTACCTCTCACCACTGG CTGACTTGGCTAAGGTGATTCAAACTAAATCAACCCAATGTCTCTCCTACCCACTCACCATTGCTACCCTTCTCACCTCT GCCTCCTGGTGCCTCTATGGGTTTCGACTCAGAGATCCCTATATCATGGTGTCCAACTTTCCAGGAATCGTCACCAGCTT TATCCGCTTCTGGCTTTTCTGGAAGTACCCCCAGGAGCAAGACAGGAACTACTGGCTCCTGCAAACCTGAGGCTGCTCAT CTGACCACTGGGCACCTTAGTGCCGACCTGAACCAAAGAGACCTCCTTGTTTCAGCTGGGCCTGCTGTCCAGCTTCCCAG ATGCCTTAAAAGGCCGGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTGGGCGGATCGCCTGAG GTCAGGAGTTCAAGACCAACCTGACTAACATGGTGAAACCCCCATCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCCAGGCATGATGG CACATGCCTGTAATCCCAGATACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGC TGAGATCGTGCCATTGTGATATGAATATGCCTTATATGCTGATATGAATATGCCTTAAAATAAAGTGTTCCCCACCCCTG CCATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

### Sequenz ID: 69 (NM 004331)

GCGCCGGACTCGCCTGTTGTTGTTGCTGCCTGAGTGCCGGAGACGGTCCTGCTGCTGCCGCAGTCCTGCCAGCTGTCCGA CGATGTCGTCCCACCTAGTCGAGCCGCCGCCGCCCCTGCACAACAACAACAACAACTGCGAGGAAAATGAGCAGTCTCTG CCCCGCCGGCCGGCCTCAACAGTTCCTGGGTGGAGCTACCCATGAACAGCAGCAATGGCAATGATAATGGCAATGGAA GAATCAGGACAGAGTAGTTCCAGAGGCAGTTCTCACTGTGACAGCCCTTCGCCACAAGAAGATGGGCAGATCATGTTT TTTGAAGAAAGTGCGGACTGGGTATCAGACTGGTCCAGTAGACCCGAAAACATTCCACCCAAGGAGTTCCACTTCAGAC ACCCTAAACGTTCTGTGTCTTTAAGCATGAGGAAAAGTGGAGCCATGAAGAAGGGGGGTATTTTCTCCGCAGAATTTCTG AAGGTGTTCATTCCATCTCTCTCTCTCTCATGTTTTTGGCTTTTGGGGCTAGGCATCTATATTTGGAAAGCGACTGAGCAC ACCCTCTGCCAGCACCTACTGAGGGAAAGGAAAAGCCCCTGGAAATGCGTGTGACCTGTGAAGTGGTGTATTGTCACAGT AGCTTATTTGAACTTGAGACCATTGTAAGCATGACCCAACCTACCACCTGTTTTTACATATCCAATTCCAGTAACCCTC AAATTCAATATTTTATTCAAACTCTGTTGAGGCATTTTACTAACCTTATACCCTTTTTTGGCCTGAAGACATTTTAGAATT TCCTAACAGAGTTTACTGTTGTTTAGAAATTTGCAAGGGCTTCTTTTCCGCAAATGCCACCAGCAGATTATAATTTTGTC 

#### Sequenz ID: 70 (NM\_002925)

GGATTGTTGGTCTGCGTGGAACTTCTCAGGTGGACACCAGAGCATGGAACACCACGACAGCGATGGCAGTTCCAGCA
GCAGCCACCAGAGCCTCAAGAGCACAGCCAAATGGGCGGCATCCCTGGAGAATCTGCTGGAAGACCCAGAAGGCGTGAAA
AGATTTAGGGAATTTTTAAAAAAAGGAATTCAGTGAAGAAAATGTTTTTGTTTTTGGCTAGCATGTGAAGATTTTAAGAAAAT
GCAAGATAAGACGCAGATGCAGGAAAAAGGCAAAGGAGATCTACATGACCTTTCTGTCCAGCAAGGCCTCATCACAGGTCA
ACGTGGAGGGGCAGTCTCGGCTCAACGAGAAGATCCTGGAAGAACCGCACCCTCTGATGTTCCAGAAACTCCAGGACCAG
ATCTTTAATCTCATGAAGTACGACAGCTACAGCCGCTTTCTTAAGTCTGACTTTTTAAAACACAAAGCGAACCGAGGA
AGAGGAAGAAGATTTGCCTGATGCTCAAACTGCAGCTAAAAGAGCTTCCAGAATTTATAACACATGAGCCCCCAAAAAGC

CGGGACTGGCAGCTTTAAGAAGCAAAGGAATTTCCTCTCAGGACGTGCCGGGTTTATCATTGCTTTGTTATTTGTAAGGA CTGAAATGTACAAAACCCTTCAAT

Sequenz ID: 71 (NM 002923)

AAAACAGCCGGGGCTCCAGCGGGAGAACGATAATGCAAAGTGCTATGTTCTTGGCTGTTCAACACGACTGCAGACCCATG GACAAGAGCGCAGGCAGTGGCCACAAGAGCGAGGAGAAGCGAGAAAAGATGAAACGGACCCTTTTAAAAGATTGGAAGAC TCAAGCCTTCTCCTGAGGAAGCACAGCTGTGGTCAGAAGCATTTGACGAGCTGCTAGCCAGCAAATATGGTCTTGCTGCA ATCACCCCAAAAGCTGTCCTCAAAAGCAAGGAAAATATATACTGACTTCATAGAAAAGGAAGCTCCAAAAGAGATAAACA TAGATTTTCAAACCAAAACTCTGATTGCCCAGAATATACAAGAAGCTACAAGTGGCTGCTTTACAACTGCCCAGAAAAGG GTATACAGCTTGATGGAGAACAACTCTTATCCTCGTTTCTTGGAGTCAGAATTCTACCAGGACTTGTGTAAAAAGCCACA AATCACCACAGAGCCTCATGCTACATGAAATGTAAAAGGGAGCCCAGAAATGGAGGACATTTCATTCTTTTTCCTGAGGG GAAGGACTGTGACCTGCCATAAAGACTGACCTTGAATTCAGCCTGGGTGTTCAGGAAACATCACTCAGAACTATTGATTC AAAGTTGGGTAGTGAATCAGGAAGCCAGTAACTGACTAGGAGAAGCTGGTATCAGAACAGCTTCCCTCACTGTGTACAGA ACGCAAGAAGGGAATAGGTGGTCTGAACGTGGTGTCTCACTCTGAAAAGCAGGAATGTAAGATGATGAAAGAGACAATGT AATACTGTTGGTCCAAAAGCATTTAAAATCAATAGATCTGGGATTATGTGGCCTTAGGTAGCTGGTTGTACATCTTTCCC GAAGTTCTTATGACCACAGATCATCAGTACTGTTGTCTCATGTAATGCTAAAACTGAAATGGTCCGTGTTTGCATTGTTA  ${\tt AAATGATGTGTGAAATAGAATGAGTGCTATGGTGTTGAAAACTGCAGTGTCCGTTATGAGTGCCAAAAATCTGTCTTGA$ 

Sequenz ID: 72 (J03041)

AGCTCCCTTTAGCGAGTCCTTCTTTTCCTGACTGCAGCTCTTTTCATTTTGCATCCTTTTCCAGCACCATGATGGTTCT
GCAGGTTTCTGCGGCCCCCGGACAGTGGCTCTGACGGCGTTACTGATGGTGCTGCTCACATCTGTGGTCCAGGGCAGG
CCACTCCAGAGAATTACCTTTTCCAGGGACGGCAGGATGCTACGCGTTTAATGGGACACAGCGCTTCCTGGAGAGATAC
ATCTACAACCGGGAGGAGTTCGCGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGGAGTTCCGGGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCTGC
TGCGGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACATCCTGGAGGAGAAGCGGGCAGTGCCGGACAGGATGTGCAGACCACACTACG
AGCTGGGCGGGCCCATGACCCTGCAGCGCCGAGTCCAGGCCTAGGGTGAATGTTTCCCCCTCCAAGAAGGGCCCTTGCAG
AGCTAGGCGGGCCCATGACCCTGCACGGAGTTCTACCCAGGCAGCATTCAAGTCCGATGGTTCCTGAATGGACAGGA
CCACACACCTGCTTGTCTGCCACCAACCTGATCCGTAATGGAGACCTTCCAGATCCTGGTGATGCTGGAAATGA
CCCCCAGCAGGGAGATGTCTACACCTGCCAAGTGGAGCACCAGCCTGGATAGTCCTGTCACCGTGGAGTGGAAGCA
CAGTCTGATTCTGCCCGGAGTAAGACATTGACGGGAGCTTGGTGCTCTGGGGCTCATCATCTTGTGGAGTGGGCAT
CTTCATGCACAGGAGGAGCAAGAAGATTCAACGAGGATCTTGCATGAAAGCCTTCAACTTCCAAATTGATCTGCTGC
CAAGAAGTTGCTCTGAAGTCAGTTTCTTTCTTTCTTCTTCTCACTTGGCCCAACCA
TGTTCCCTTCTTCTTAGCACCACAAATAATCAAAACCCAACA

Sequenz ID: 73 (NM 000239)

 ${f C}{f T}{f A}{f G}{f C}{f T}{f C}{f C}{f C}{f A}{f G}{f G}{f C}{f A}$ EATGTGTTTGGCCAAATGGGAGAGTGGTTACAACACACGAGCTACAAACTACAATGCTGGAGACAGAAGCACTGATTA GGGATATTTCAGATCAATAGCCGCTACTGGTGTAATGATGGCAAAACCCCAGGAGCAGTTAATGCCTGTCATTTATCCT GCAGTGCTTTGCTGCAAGATAACATCGCTGATGCTGTAGCTTGTGCAAAGAGGGGTTGTCCGTGATCCACAAGGCATTAGA GCATGGGTGGCATGGAGAAATCGTTGTCAAAACAGAGATGTCCGTCAGTATGTTCAAGGTTGTGGAGTGTAACTCCAGAA TTTTCCTTCTTCAGCTCATTTTGTCTCTCTCACATTAAGGGAGTAGGAATTAAGTGAAAGGTCACACTACCATTATTTCC CCTTCAAACAAATAATATTTTTACAGAAGCAGGAGCAAAATATGGCCTTTCTTCTAAGAGATATAATGTTCACTAATGTG GTTATTTTACATTAAGCCTACAACATTTTTCAGTTTGCAAATAGAACTAATACTGGTGAAAAATTTACCTAAAACCTTGGT GGCGCAATCTCGGCTCACTGCAACCTCCACCTCCCGGGTTCACGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGAT TACGGGCGCCCGCCACCACGCCCGGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACAGGGTTTCACCGTGTTAGCCAGGATGGT CTCGATCTCCTGACCTTGTGATCCACCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTGCGCCCGGC CACATTCAGTTCTTATCAAAGAAATAACCCAGACTTAATCTTGAATGATACGATTATGCCCAATATTAAGTAAAAAATAT AAGAAAAGGTTATCTTAAATAGATCTTAGGCAAAATACCAGCTGATGAAGGCATCTGATGCCTTCATCTGTTCAGTCATC TCCAAAAACAGTAAAAATAACCACTTTTTGTTGGGCAATATGAAATTTTTTAAAGGAGTAGAATACCAAATGATAGAAACA GCATGATGTAAAAAATACAAACATTCTAATTAAAGGCTTTGCAACAC

Sequenz ID: 74 (NM\_000345)

GATCCTGACAATGAGGCTTATGAAATGCCTTCTGAGGAAGGGTATCAAGACTACGAACCTGAAGCCTAAGAAATATCTTT GCTCCCAGTTTCTTGAGATCTGCTGACAGATGTTCCATCCTGTACAAGTGCTCAGTTCCAATGTGCCCAGTCATGACATT TCTCAAAGTTTTTACAGTGTATCTCGAAGTCTTCCATCAGCAGTGATTGAAGTATCTGTACCTGCCCCCACTCAGCATTT GTTGTTAGTGATTTGCTATCATATATTATAAGATTTTTTAGGTGTCTTTTAATGATACTGTCTAAGAATAATGACGTATTG TGAAATTTGTTAATATATATATATACTTAAAAATATGTGAGCATGAAACTATGCACCTATAAATACTAAATATGAAATTTT ACCATTTTGCGATGTGTTTTATTCACTTGTGTTTGTATATAAATGGTGAGAATTAAAATAAAACGTTATCTCATTGCAAA AATATTTTATTTTTTATCCCATCTCACTTTAATAATAAAAATCATGCTTATAAGCAACATGAATTAAGAACTGACACAAAG GACAAAAATATAAAGTTATTAATAGCCATTTGAAGAAGGAGGAGTTTTTAGAAGAGGGTAGAGAAAATGGAACATTAACCCT TTGAAAGTGGGGTGTTGAAGACCCCAACTACTATTGTAGAGTGGTCTATTTCTCCCCTTCAATCCTGTCAATGTTTGCTTT ATGTATTTTGGGGAACTGTTGTTTGATGTGTATGTGTTTATAATTGTTATACATTTTTAATTGAGCCTTTTATTAACATA TATTGTTATTTTTGTCTCGAAATAATTTTTTTAGTTAAAATCTATTTTGTCTGATATTGGTGTGAATGCTGTACCTTTCTG ACAATAAATATTCGACCATG

Sequenz ID: 75 (NM\_007308)

Sequenz ID: 76 (NM\_000358)

GCTTGCCCGTCGGTCGCTAGCTCGCTCGGTGCGCGTCGTCCCGCTCCATGGCGCTCTTCGTGCGGCTGCTGGCTCTCGCC CTGGCTCTGGCCCTGGGCCCCCCCCGCCACCCTGGCGGGTCCCGCCAAGTCGCCCTACCAGCTGGTGCTGCAGCACAGCAG GCTCCGGGGCCGCCAGCACGCCCCAACGTGTGTGCTGCAGAAGGTTATTGGCACTAATAGGAAGTACTTCACCAACT GCAAGCAGTGGTACCAAAGGAAATCTGTGGCAAATCAACAGTCATCAGCTACGAGTGCTGTCCTGGATATGAAAAGGTC SCTGGGGAGAAGGGCTGTCCAGCAGCCCTACCACTCTCAAACCTTTACGAGACCCTGGGAGTCGTTGGATCCACCACCAC  ${f A}$ GCTGTACACGGACCGCACGGAGAAGCTGAGGCCTGAGATGGAGGGGCCCGGCAGCTTCACCATCTTCGCCCCTAGCA GAGGCCTGGGCCTCCTTGCCAGCTGAAGTGCTGGACTCCCTGGTCAGCAATGTCAACATTGAGCTGCTCAATGCCCTC CGCTACCATATGGTGGGCAGGCGAGTCCTGACTGATGAGCTGAAACACGGCATGACCCTCACCTCTATGTACCAGAATTC CAACATCCAGATCCACCACTATCCTAATGGGATTGTAACTGTGAACTGTGCCCGGCTCCTGAAAGCCGACCACCATGCAA CCAACGGGGTGGTGCACCTCATCGATAAGGTCATCTCCACCATCACCAACAACATCCAGCAGATCATTGAGATCGAGGAC ACCTTTGAGACCCTTCGGGCTGCTGTGGCTGCATCAGGGCTCAACACGATGCTTGAAGGTAACGGCCAGTACACGCTTTT GGCCCCGACCAATGAGGCCTTCGAGAAGATCCCTAGTGAGACTTTGAACCGTATCCTGGGCGACCCAGAAGCCCTGAGAG GGCACGACACTGGAGGTGGGCTGCAGCGGGGACATGCTCACTATCAACGGGAAGGCGATCATCTCCAATAAAGACATCCT AGCCACCAACGGGGTGATCCACTACATTGATGAGCTACTCATCCCAGACTCAGCCAAGACACTATTTGAATTGGCTGCAG AGTCTGATGTGTCCACAGCCATTGACCTTTTCAGACAAGCCGGCCTCGGCAATCATCTCTCTGGAAGTGAGCGGTTGACC CTCCTGGCTCCCCTGAATTCTGTATTCAAAGATGGAACCCCTCCAATTGATGCCCCATACAAGGAATTTGCTTCGGAACCA CATAATTAAAGACCAGCTGGCCTCTAAGTATCTGTACCATGGACAGACCCTGGAAACTCTGGGCGGCAAAAAACTGAGAG TTCACGATGGACCGGGTGCTGACCCCCCCAATGGGGACTGTCATGGATGTCCTGAAGGGAGACAATCGCTTTAGCATGCT GGTAGCTGCCATCCAGTCTGCAGGACTGACGGAGACCCTCAACCGGGAAGGAGTCTACACAGTCTTTGCTCCCACAAATG AAGCCTTCCGAGCCCTGCCACCAAGAGAACGGAGCAGACTCTTGGGAGATGCCAAGGAACTTGCCAACATCCTGAAATAC CACATTGGTGATGAAATCCTGGTTAGCGGAGGCATCGGGGCCCTGGTGCGGCTAAAGTCTCTCCAAGGTGACAAGCTGGA AGTCAGCTTGAAAAACAATGTGGTGAGTGTCAACAAGGAGCCTGTTGCCGAGCCTGACATCATGGCCACAAATGGCGTGG TCCATGTCATCACCAATGTTCTGCAGCCTCCAGCCAACAGACCTCAGGAAAGAGGGGGATGAACTTGCAGACTCTGCGCTT GAGATCTTCAAACAAGCATCAGCGTTTTCCAGGGCTTCCCAGAGGTCTGTGCGACTAGCCCCTGTCTATCAAAAGTTATT AGAGAGGATGAAGCATTAGCTTGAAGCACTACAGGAGGAATGCACCACGGCAGCTCTCCGCCAATTTCTCTCAGATTTCC ACAGAGACTGTTTGAATGTTTTCAAAACCAAGTATCACACTTTAATGTACATGGGCCGCACCATAATGAGATGTGAGCCT

## Sequenz ID: 77 (NM 000184)

#### Sequenz ID: 78 (BC017356)

GGCACGAGGGTCATGGACCTCCTGCACAAGAACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATG GTCCTGTCCCAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGGTG TATGGTGGGTCCTTCAGTGGTTACTATTGGAGCTGGATTCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAA TCAATCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAAGCA GCTCTCCCTGAAGTTGAGCTCTGTGAACGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGTTATTACTAGGGCGAGTC CTGGCACAGACGGGAGGTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCC CCAACCCTTTTCCCCCCTCGTCTCCTGTGAGAATTCCCCGTCGGATACGAGCAGCGTGGCCGTTGGCTGCCTCGCACAGGA CTTCCTTCCCGACTCCATCACTTTCTCCTGGAAATACAAGAACAACTCTGACATCAGCAGCACCCGGGGCTTCCCATCAG GTGGTGTGCAAAGTCCAGCACCCCAACGGCAACAAAGAAAAAAGAACGTGCCTCTTCCAGTGATTGCCGAGCTGCCTCCCAA AGTGAGCGTCTTCGTCCCACCCCGCGACGGCTTCTTCGGCAACCCCCGCAAGTCCAAGCTCATCTGCCAGGCCACGGGTT TCAGTCCCCGGCAGATTCAGGTGTCCTGGCTGCGCGAGGGGAAGCAGGTGGGGTCTGGCGTCACCACGGACCAGGTGCAG GCTGAGGCCAAAGAGTCTGGGCCCACGACCTACAAGGTGACCAGCACACTGACCATCAAAGAGAGCGACTGGCTCAGCCA GAGCATGTTCACCTGCCGCGTGGATCACAGGGGCCTGACCTTCCAGCAGAATGCGTCCTCCATGTGTGTCCCCGATCAAG GTCACAGACCTGACCACCTATGACAGCGTGACCATCTCCTGGACCCGCCAGAATGGCGAAGCTGTGAAAACCCACACCAA CATCTCCGAGAGCCACCCCAATGCCACTTTCAGCGCCGTGGGTGAGGCCAGCATCTGCGAGGATGACTGGAATTCCGGGG AGAGGTTCACGTGCACCGTGACCCACACAGACCTGCCCTCGCCACTGAAGCAGACCATCTCCCGGCCCAAGGGGGTGGCC CTGCACAGGCCCGATGTCTACTTGCTGCCACCAGCCCGGGAGCAGCTGAACCTGCGGGAGTCGGCCACCATCACGTGCCT GGTGACGGGCTTCTCCCCGCGGACGTCTTCGTGCAGTGGATGCAGAGGGGGCAGCCCTTGTCCCCGGAGAAGTATGTGA CCAGCGCCCCAATGCCTGAGCCCCAGGCCCCAGGCCGGTACTTCGCCCACAGCATCCTGACCGTGTCCGAAGAGGAATGG AACACGGGGGAGACCTACACCTGCGTGGTGGCCCATGAGGCCCTGCCCAACAGGGTCACCGAGAGGACCGTGGACAAGTC CCGAGGGGGAGGTGAGCGCCGACGAGGAGGGCTTTGAGAACCTGTGGGCCACCGCCTCCACCTTCATCGTCCTCTTCC CTGAGCCTCTTCTACAGTACCACCGTCACCTTGTTCAAGGTGAAATGATCCCAACAGAAGAACATCGGAGACCAGAGA AAAAAAAAAAAAAAAAA

#### Sequenz ID: 79 (AB007950)

CGCATCAAGCAAGTGTTCGAGAAGAAGAACCAGAAGTCAGCCCAGACCATCGCCCAGCTGCACAAGAAGCTGGAGCACTA CCGCCGGCGCCTGAAGGAGATTGAGCAGAACGGGCCCTCGCGGCAGCCCAAGGACGTGCTGCGGGACATGCAGCAGGGGC  ${\tt TGAAGGACGTGGGCGCCAACGTGCGCGCCAGGCATCAGCGGCTTTGGGGGGTGGCGTGGAGGGCGTCAAGGGCAGCCTC}$ TCTGGCCTCTCACAGGCCACCCCACACCGCGTGGTGTCCAAGCCCCGGGAGTTTGCCAGCCTCATCCGCAACAAGTTTGG CAGTGCTGACAACATCGCCCACCTGAAGGACCCCCTGGAAGATGGGCCCCCTGAGGAGGCAGCCCGGGCACTGAGCGCCA GTGCCACACTCGTCTCCAGCCCCAAGTATGGCAGCGATGATGAGTGCTCCAGCGCCAGCGCCAGCTCAGCCGGGGCAGGC AGCAACTCTGGGGCTGGGCCTGGGGGCGCTGGGGAGCCCTAAGTCCAATGCACTGTATGGTGCTCCTGGAAACCTGGA TGCTCTGCTGGAAGAGCTACGGGAGATCAAGGAGGGACAGTCTCACCTGGAGGACTCCATGGAAGACCTGAAGACTCAGC TGCAGAGGGACTACACCTACATGACCCAGTGCCTGCAGGAGGAGCGCTACAGGTATGAGCGGCTGGAGGAGCAGCTCAAC GACCTGACTGAGCTTCATCAGAACGAGATGACGAACCTGAAGCAGGAGCTGGCCAGCATGGAGGAGAAGGTGGCCTACCA AACAGCAGCAGGTGGTACAGCTGGAGGGCGTGGAGAATGCCAACGCGGGGGGGCGCTGCTGGGCAAGTTCATCAACGTGATC CTGGCGCTCATGGCCGTGCTGCTGTTCGTGTCCACCATCGCCAACTTCATCACGCCCCTCATGAAGACACGCCTGCG ACGTGTTGCTGCCCAGCTGAGTGGCCAGCCACACCAACCCTGTGCTCTCTGGCCCCCAGCTGGCCACACTTCTCCAGGAG GGACCCTTGGACTTCTTTGTGTGTCCAGTTTGGCCTCCTGCCCAAACTGTCCATTCCAGCAGCTCCTGCCCCCTTCTCTG TACTTGCTTCTGTCTGACACCTTCTCCCTGTTGGCCTGAAGGGAGCTTAGAATGCAGCCCTACCTGGAGATAGTGCGGGC CTGACCCTCAGGATGCCCCAAGTCAGGAAGACCATTAAGAATAGGAGGAGGGGCTCTGCCTCAACTTTCCTAGGAAAGA GTGGAGCTCAGCATCCCCACCCCACCCCTCCTCCTGTAGAGCTGATTTGAGGCCTCCTTCTGGGGCTGGGCTCTGCA  ${\tt GGCCAGGTGGGTGTGTGTTTTCCCTTCTGTTCTTTCTGCCTGTACTGGATCTGTTATTTTCAGGGAAACAGGCCC}$  ${ t TTTGTTCCCTACCCGTGCCCCCAGTGTCTTCCCTGCTGAGTACCAGGAGAGGTCCTGCCCCATCCTCTCTGAAGCCAG$ AGGTTGTTGCTTTATTTTTTTTAAGGCTCTGGAGTGTTGTGTATGGTTTCTTTTCACATCCCAGCCTCCCATGGGCACTTC CCTTCCTGAGAAATAAATATCCTCTAAATTTTCAAACC

#### Sequenz ID: 80 (AP001232)

CGATAGGATGACTCAAAGGGACAATGCCAAATACAGTGACGGAAAGGGGGGAACTAGAAGGGCCACACATTATGTTTGGGA ATATAAAGTGGTACCACAAGTTGGAGAACTGACACTGAATATATAATCCCTTTTAATCCAGCCCTTCCACTCAGAAATGT GTACAGATGTGCACAGAAAGAAATGTGCAATAACACTTGGCCGGGCGCAGTGGCTCAAGCCTGTAATCCCAGCACTTTGG GAGGCTGAGGCAGGCAGATCACAAGGTCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAATATGGTGAAACCCTGTCTCTACTAAAA ATACAAAATTAGCTGGGCGTGGTGGCGGACGCCTATAGTCCCAGCTACTAGGGAGGCTGAGGCAGAAGAATCGCTTGAA CCCGGGAGGTGAAGGTTGCAGTGAGCCGAGATCATGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGGGTGAGACTACATCTCAA GAAAATATAAAAGCTGCTACTACATCCATGAATGTGGGTGTATCTTACTAGCATAATAATGCGCAAAAGACGTTAGAA AAAAAGCTCACTATCCATGATTCCTTTTTATATAGTTCAAAAACCGCCATCACTAAATCAATGTTACTGAAAGTGAGA TAAATTTGCATTGGAGAAGAGTGGGGCTAATGTTTGGGAGGAGACAGAAGGTGCTTCTAGGAGACCGGGAGTGTTCTG CTTTGGTACGGTTGTTATACAGTGTGTTCAATCTCTGAAAAATTTATTAAAAACCTGCATTATAATTTGTGAGTGCATATA TAATGTTATTTGCACCAATCAATGCATCCTAACTTCTTTCCTTATCTAATCAAATTATATTTTAATTATAATCTGTATTCA TTTTCACATTCCATCTGTGAAACCAGGGCACCAAATGTAAGGAAGCCCAGGGTTTACAAGGTTACCACACTCTTAGTGTC ATTGCATTTTAATGATGGTTCCTATTTACCCTAAATGTACGAATCCAATTAAGTCAATATTTGTAGAATCAGAACAATTT GCTTCAATGTGTTTTTCACTTTATTTATTCACTGAAGACACTGGTAATTTTACACTATAAAAAAGTGAAATAAAAACATA AGATCATCCAGCTAGTTGAAGAGCATCACTTAGAATTCTGGTGACCCCTTTTTTAGGACAAAGCTGTTCCTAAATAATTCT AAAGATGTGCCAGTAACTTGCTAAGAACATTGAAGTACAAGTTTTTTGTGTAGATATATGTTTTCCTTTTTCTTGGGTCCA CACTTAAGAGCTTCCTGGATCATGTGGTAACTCTATGTTTAACCACTTGAATTGCAGACTGTTTTCCAAACCTGCTGCAC AGAGTTGGGAATGGACTCAGGAAGTGGAAAAGTTCCTTCAGACAAGGAAGAACTGGTTCAAGACACAAACTAAGGAGTGC CCTTGTTCTTTAGGTAGTGTCTGTCCTTAGGATCTTGTGTTCTGGACTAGTGCCTGACATAAAAGGACTGAGCACTGA CATCTCTTTCTCTCACTAATTAACTTTTTGTGTCAGTTGTTGTAATTCCTTATATAGAGTAGAATGATCTCGAAAGGTTA ACAAAATATAAACGTATATGTCATATTTGCTTTTTGTTATGCCTATATAAATCTATAATTTTTAAATTTTGAAGTCAAGGA

AAATACTGGTTATTAAATTTTATCATCTATTAAACCAGTATGATGGTAAAACTTGTTATTGCCCTTCAATTATGATTCCT AATTTTGCATGAGTAATATTGTCGTTGTTATAGTCAGATTATTACAATTAAATTGCGTTGCATTATATGCCTTATATTTG TTTTATCCTCACCAACATTCTTTTACAATCACAAACCACAGCTTCCTCTTCTTGAGCAACCGACTTTACTTCATCTCTTT ATCAGCTGTAATACATTTTTCAAGGGTTTCTAGTTTCATAAATCCTTATGCATATCATAATTTACTTGTTTCAAATTAAA AAAATAACCCTTACATTCTTTGAATTTGTATTTATTATGAAATATATGTGTTTTCTCATTTTATAAATGTTTGAATACA ATTGTGTGACTCCATTGAATTTACACTCATTAGTAGTTAACAGACATGGAAATTTTATTTCAGATTACATTTCTTCTTAC TGGTTCTTTTCTAAGGACTCATTTCTTCCTTAGGAAAATGTTTAATTCTCAGGTTTAACTTTCTACTCTGTTTTTCTGTC TATTTTTCTTATATTGCAGCAGAGTTTAAGGAACTATGCTTACATTTTCGATAATTACATATTTTGTGCTATTTTTCATC TTTTCTTTTTCTATTATCTTTTTTTAATGGGCCTCAACTTTATTAACTGATTGCAAGGAATAATAATCAATGATGGTTAAT CACTCACTAATTCATTCATTAATATTAGTAATATAATAATAATTCATGTTACTATCCTGCAAAACAACCACTTAAGATATCA  ${f AATATTCTTTATCAATGTAGTTTATTTCTTCTACATGTATTCCTTTAAAAAGCTGTTTATTTCTTTTAAACATTATAAA$ TTTTATCTCTAGGGTCATGAAATATGCTTCTATACCCTTTTGTAGAGGATTTACTCTTGGGGCCTTTCATATTTATATT TACAATTTATTGATGATTAATATTTGTATATGGAATAGAATTAAGATTCATTTCATATAATACAGATACTGAATTGATC CAGTATGATTAATTTATTTTACTTCTACTACTTTGAAGTAGCACTTTTATTGTAAATCAAATGACTACGCATGGGTGGAG CTTACAGGCTTTGGTATTGTGTAGTATTAGTCCTCCAACATTTTTTATCTTAGCAAGACTGTCTTGGTTACTTTTTGCAT CAACAAATTTAGGGAGAATATACACTATTAAGTCTCCCAATTCATGAGCATGGTGCAACCTTCCATTTATTGGAGTTTTC TTTATTTTTATCCAACTGCATTTTGTACATTTCTGTTTGGTTTTGTTGAACATATTTTATGTGACTTTTTATTTGGGCAT ATTGTTAAAGAAAATTGCCAAAGTAATATAAGAACTCCAATGTATACGTTACCCAAATTCATTTAGTAACCATAGATGA CTTTCTACTTCCAAATTCTTTCTATATTTATGAGTTGGCATCTAGTTACTACTGATTCAGAACAAATCACCCAAAACTTA ATGACACATTACAATTGACATCATTATACTATTATCTTTGTAGTTGTTAGGTGTTTCCTGGGCTGACCAAGATTTCTGCT TGGGATTTCTTACATGGATGTAGTCAGATAGCAGCTGGGGATGGAGTCATATAAAAGGTGGCCAATTCAGGCTATAGGAT GTTTTATAACCTCTTATGACTTACTATAGCCTCAGAAGACACATAGTGTTACTTCTATCACAATTATAGGTTCACTAAGA TTCCAAAGGGGGAAAAGTATGCTAATATGTCCAATAGGGAAATTATCAACATCACACTATTAGAGGAACTAATAAGATGG AACATATACTAATTTTCATCTGCAACATCTACAAGTATTTCCCATGATGGTGGTAAGTTAAAGTTCAAGATCTCCTCATC TAGATCAGACTCTGTGCAGTTGAGCCTCTTTGCCCATAGTTCCTAAATAGCACCTGTCCCCCTATCCCACTCAAGATTTG GCAGTCAAAATTCCACAGAGCATAAAGCCACAGCTTCCTTTCAGGGCTTCCTGCTTCAAATGTCTGTGTTTTTTAAAT LTTTTCCCTCAAACTGTACTTTTCTTTTTTTTTTTTTTGCCTTGGAAATAATGTAATTATTATTTAAAACTCAGTGAA GTGTGTAATTCTTTTTTTTTTATTATACTTTAAGATTTGGGGTACATGTGCACAACGTGCAGGTTTGTTACATATGTATACA TCCCACCCCACAACAGGCCCCGGTGTGTGATGTTCCCCCTTCTTGTGTCCATGTGTTCTCATTGTTCAATTCCCACCTATG AGTGAGAACATGCAGTGTTTGGTTTTTTGTCCTTGTGATAGTTTGCTGAGAATGATAGTTTCCAGCTTCATCCATGTCCC TACAAAGGACATGAACTCATCCTTTTTTATGGCTGCACAGTATTCCATGGTGTATATGTGCCACATTTTCTTAATCCAGT CTATCATTGTTGGACATTTGGGTTGGTTCCAAGTCTTTGCTATTGTGAATAGTGCCACAATAAACATACGTGTGTATGCG TCTTTATAGCAGCATGATTTATATTCCTTTGGGTATATACCCAGTAATGGGATGGCAGGGTCAAATGGTATTTCTAGTTC TAGATCCCTGAGGAATCACCACACTGATTTCCACAATTGTTGAATTAGTTTACAGTCCCACCAACAGTGTAAAAGTGTTT CTATTTCTCCACATCCTCTCCAGCACCTGTTGTCTCCTGACTTTTTAATGATTGTCATTCTAACTGGTGTGAGATGCTGT CTCATTGTGGTTTTGATTTGCATTTCTCTGATGGCCAGTGATGATGAGCATTTTTTCATGTGTCTGTTGGCTGCATAAAT TGAGTTCATTGTAGATTCTGGATATTAGCCCTTTGTCAGATGAGTAGGTTGCAAAAATTTTCTCCCATTCTATATGTTGC CTGTTCACTCTGATGGTAGTTTCTTTTGCTGTGCAGAAGCTCCTTAGTTTAATTAGATCCCATTTCTCAATTTTGGCTTT TGTTGCCATTGCTTTTGGTGTTTTAGACATGAAGTCCTTGCCCATGCCTATGTCCTGAATGATATTGCCTAGGTTTTCTT GGATCCAGTTTCAGCTTTCTACATATGGCTAGCCAGTTTTCCCAGCACCATTTATTAAATAGGGAATCCTTTCCCCATTT GTTTTTGTCAGGTTTGTCAAAGATCTGATGGTTGTAGATATGTGGCACTATTTCTGAGGTCTCTGTTCTGTTCCATTGGT TTGTATCTCTGTTTTGGTACCAGTACCATGCTGTTTTGGTTATTGTAGCCTTGTAGTATAGTTTGAAGTCAGGTAGTGTG ATGCCTCCAGCGTTGTTCTTTTGGCTTAGGATTGACTTGGCAATGCGGGCTCTTTTTTTGGTTCCATATGAACTTTAAAGT

AGTTTTTTCTAATTCTGTGAAGAAAGTCAATGGTAGCTTGATGGGGATGACATTGAATCTATAAATTACCTTGGGCAGTA

TGGCCATTTTCACAATATTGATTCTTCCTACCCATGAGCATGGAATGTTCTTCCATTTGTTTTGTATCCTCTTTTATTTCA TTGAGCAGTGGTTTGTAGTTCTCCTTGAAGAGGTCCTTCACATCTCTTGTAAGCTGGATTCCTAGGTATTTTATTCTCTT TGTAGCAATTGTGAATGGGAGTTCACTCAAACTGTACTTTTTATCCCTTCAAGCAACTTCATCAAATCAAACAACAAATA ATGAGTTTTTAGCAGTGTCTTCTATGTTGATCAAAACTCTCATTATCCTTTGAGGCAGTTTAATGTAAACTTTCTTCATT TAGTCGGTATGGCTTTTGTATAAAATTCTCCACATTCTTCTTTTTGCTTTGCTTCCCTCAACTCTAAATCCCCAAATTCTG TTAGTATGGTAACTGACCTCATAATCTTGATCCATTTTGTATGGAACATTCCCAGGTTAGGTTCATACCAAGAAAATGAC TCTGTATTCAAGCCACTTGAATTAATAGCTGTATCAGTGATTATTATTATGATGACCATGGTCTTATAAGGTTCATATA ACATGCTTGTGGTCACTTGCATTAGTCATCAGCAGCAGCAGCTGCAGCTGAGGACTGAGGAAATGTTGTGGTGAT TGACAGCTGTGAAATAATCTGTTCTGGAACAAGAAGCTCCAAAATATCACAGCCTGGGATGACTTTGTGTGCTTTCCATA GAGCATTTGGCTACATATCAAAGCCGTTATTAGTGGGCTGTTCCCTGGCTCAGGGCAGGTGTCTGCCTCAGCCATGTACA TAATGGACATAAGGAGCTCAACTCTTCTGTCTCCTGCTGCCTGATCCCAGATGAGGAAAAGGATTATGAGGAGGTGCCAC ATGATGGTGAAATTTGCTTTCTCTCATTGTAAGTTGAATCTTTAGTACCTTTTTTGGTCTGTGACATTTGATTTCTCAT GGAGCACTCACAGTGTTGAGTAACATGATAAGCTCATAGAGTGGGATGTGTTTAACCTCACTGACATTTGTGCTTATGTG TTTAGGTTCAGGGATATATGTGAAGTTTTGTTACATAACTGAACTTGTGCCATGGGGGGTTCCTTGTACAGATTACTTTGT CACCCAGGTATTATTCCCAGTGCCCAATAGTTATCTTTTCTGCTCCTTTCCTTTCTTCCACCCTCCACCCTCAGGTAGAC  ${f TATCCAGAACCCTAGTGTCTCTGCATGGTTGAGTGACCACGAGTCTGAGGTAGATTTTGCTCCCACAATCAGCAGCCT$ AGCCTGAAGATGCAGGGTACTGTTACTGTCAACAACATCAAATCTTGCCTCTCTCATGTGACGAAACTGAGCAAAGGC AAGTAACTATACCATAAGACTATTATAATAATTAAGTAATTGAATACTTATAAAATGTTTATAACTTTCAAATGTATTAA ACACTAAATAATTACTAATAATCATTATAATTTTGCTACATCTCTTAATTATGTAGATCCAGTGTTTCCCCAAATACTGT GCCAAGCTGCTAAAAACAGATATAAAAAGCTGGACAAAATATAAAAAGCTGATACTCTAAGGTACCATGTACCTTCGAAT AAGTGCTATGTAATAAGCATCTGACTCCATTTTTGATGTTTGATCAGTGACAGCTTTCAATCACCACCTCCCACTTTCCC TTCCACCACATATTTGTGCAACTGCCTGCAGGACAGTCAAACCTCATAGATCCTCAGCAATGCAAGATAGCATATCTCCA GTCCAACTATAAAAACTCAGCCCTCTGTGTAACTCGAGCCAGCTTATACCAGCTTGTGCATATCCTGCTTTCCCCCAGAT TCCCTTGTGTGAGTTAGAAAATTTCTCCCAAATTCTCTTGTACATGGAGTGTCAACAGCTTCACCATAATATCTACTAAT TAGAAAAGATCCATCTCACCTCCGTGGGTGACCACAAAATATGCCAAGAGAGCAAGTATTTGATGAATCAAGAAAATAAG GTAAGCTTTTATGAACTGAATATTTGTGTCCCCTCAAAATTCACCAGTTGAAGCCCTAACTCCATGTGCGAGTATATTTG GAGGTAGCTCTAAGAAACTAACAGTCAAATGAGGCCATAAGGTTGAGATTCTGATCTGATTCAATTAGTGTCTTTATTAA AAAAAAAAAAAAAAAGGAGAGATTGGGCTCGGTGGCTCATTTCTGCAATCCCAGTACTTTGGGAGGTGGAGGCAGGTGGA TCACGAGGTCAAGAGATTGAGACCATCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCCGTCTCTACTAAAAATAGAAAATTAGCTGGG TATGGTGGCACACGCCTGTAGTTCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTG  $lacktriang{ t A}$ GACCAAATCTATTAGGCCATTCTTGCAGTGCTACAAAGAAATACTGAGACTGGTGATTTATAAAGAAAAGAGTTTTACT GCTCACATTTCTGCAGGCTTTGTAGGAAGCATGATGCTGGCATCTGCTCAGCTTCTGGGAAGGCCTCAGGAAGCTTAC TGCTTTTAAATAAGCAGATCTCATGAGAACTCGCTATCATGAGAACAGCACCAAGAAGATGGTGCTAAACTGTTCATGAG AAATCTATCTCCATGATCCAGTCACCTCCCATCAGGCCTGACTTGCAATACTGGGGATTACAATTCCACATGATATTTGA GCAGTAACAAATATGCAAACAACATCCTTTTACCCCTGGGCTCTCTCAAATCTCATGTCCTTTTTCACATTTCAAAATACA ATAATTCCTTTTCCATATCTGCCCAAAGTCTTACCTTATTGTAATTTTAACACAAAAGTCCCAAGTCCAAGTTTAAAGCC ACATCTGATACTCATATTCTTCCACTGATAAGTCTCTGAAATCAAAACAAGTTATCTACTTTCACAACAATCAAAAGACA AAATCCCATTGATTAGTCACAGCAGGAATTAAAAACTTAGAAAAATATCTATTTTGAGAAATAAGTACCATGTTGATATA GCCACATATTCTTCAACTTAGTCCCTAGGATTTCAGATTCTTGGAAATCATGTCTCAACTGTGTGCATCCTAGTATGGCA ACCAGTCCTCTCTCCTTCCTTCACGTCATCAACATTCCAGTGTTGAATGGCCATGATGGAAATATTTGACATTTAAGAG TAAAAAGAGAATCAGATAGTGTCTGAGTTCTTTCATGCAACTATAACAAACTCACAGACTGGGAAATTTATAAACAATAA ATATTTATTTCTCACAGTTCTGGAGTTCAGAACTCTAGGATCAAGATGCTAACAGATTCAGTGTCGGTGAAGCTGTCTGG TGGAGCCAGAAAAGGCAAAAGGAGACAAATTGAATCTTGCATCTGCACATGGCAACAGAGATGGAAGGGCCAGGCAGCTCT CTGAAATCTTCTATATAAGGCCATTAATCCCATTTATTAAGGGCCAGAGCCCATGACTTAATCACTTCCCAAGGGGTTCTA CCTTTTAATATCAACTTAGGCTTTAAATTCCAACATTAAGTTTGGAACATCACAAACATCTAAACCATAGCAGATGGGAC TAGACAATTCCTAACAAAGTCAGCACATAACCATATAGGAGGAGTGACAAAAGCAGCTGCCTTGGTTACCTTTGACCAAG ACTTTCTTACAAAAAGGGTTCCTTAGCAATATTCATTTATCAACACCAGTGATGACATGTTGATACTGTGAACTCTTGA TAGGATGTACTGAAGACACATCCCTGCTGTAATATTCTTGCCAAAAATGAAAAATCTGACTTTAATCAATAGAAAATACC 

CTAAAAAGCTGTCAGAGATTGAAGGAAATTAAGAAAGCATGAAAACTGAATGCAATATGGGATCCAGAAATTTTATCCTA

AAACATTAAAAGTAAAAATGGTAAATACATGTATCAGTGGAAAGCTCAGTGAAATTCAAATGTAGATTGTAACTTCGTTA ATAATAGTGGATTAACCATTAATGTTAAAGCTATTTGAAGTACTAGAAAAATCAGTTTAAAATGATTTTATATTCAGCAA AACTATCCTTAAAGAAAGAAAGAAGCCCGTGACTAGCATATATGTCCTATAAGAAACTCAGGAAGAAATCCTTCAGAAT TCAGAATCACAGTAAATGACAATGAACAGTAATTTAAATCCATGAAATTAAATGAAAGCTTCATAAATACTTACCTCA -CTGTCCCAATCAGGCTGCATAGATTGTTATTTCTGCCAGTTTTTTCTCAAGCATACAAAATATGTTGTTCATAGGAAAGG ACCTTCCCTTGCAAGTCTGAGATAAAAGCTCAGCACCAACCTTGACTTGACTAATTAGGACTCCTCAGGTCACCTTCTCA CAATGAGGCTCCTTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGGTCCCTGGTGAGGACAGAAGAGAGATGAGGGAGAG AATGGGGTGGGAGGTGAACTCTGGGGGCCCCATTGCCTCCCATGTGTGTTCTGTCCTCATGTTAGATGTGTACGTCTTG TACTCCAGGATGGGGCTTGTAACTTTTATATCTGCGTGAGTAAGGCATGTGAGGTTTAGATCTGTAAGAATGAGGAAGAT TCCAGAAGGAACAAAGACCAGTGCTCCGGTGAAGACTCTAACAGAGAAAGAGGGAATGGTAGAGGAAACTTCTAGCACTC TGATTTAGCCTGAAATAAATAACAGAAGAAAAATTATTTTAAAATTGTGCTTAAAGTTTCTACATAACCTTGCACTTCTC TCTCATTATTTCAGGATCCAGTGGGGATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCGCCTGTCACCCTTGGACAGCCGG TCCATCTCCTTCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCA GGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCACGCAAGCTACACAAT TTCCTCACACAGTGGTACAGCCCTGAACAAAACCTCCCGCTGGAGTGGCCCAGCTGCTCAAGTGTGTTTTTCTCTGGG GAGCAGTTGAACAGAATCTCTATCTGTATGAGATAAACATGTTGGAGAACTCAGGGCAACAGGTTGCATCTGAGGGTTCT GTCCCATGGGTGCCTCAGTTGTACGTCAGGCAAAACCTGTTCACAGCCCTGTCAGCTGCAACAGCCTTGGCATGGCATAA GCCATAGGAAACCAGAGGTGATCCCAGTGCCTGCACAGGTAATAGACTGCCCTGAGGGAGAGCTTAAGAAAATCCTATTC CAATCTTCCCTGCCTTGCCTGCATTGGGAAATAAGACTTAAAGAGTAAATAACCAGACAAGTAACCCAGATTTGTTGCA ACACTTGAATATATCTTGAGGTTTAGCAGTTTAAAGTCTATATTTAGGAGGATAATATGTGGTAATATCCCAAAATTGAA CGCACAAGCTGTCATCATGAGGAGCTGGATGAGGGCAATTAGTGAAAATCTTGGATTTCAGCCTCAGAATGGACTTTTGT AAATTGGTGAGAGATAGAAAATATGAATGCTAAAATTATTTTATTCGCTTCAATTGTGTCTTGCTGACAGAAAAGGATAG TTTTTGAAATTTCAGAAGTTGAGTTTCATAAACAGAAACTTAAACTAGAAGACATAGGTTATAGAATTTACCTCATAGAA CACTGAAATAACACAGAATGATGTGCGATTTCTTTCCCCAAAATGTAAGAGTTTGAAGACAGTGGGCCGACTTCAAGAAT GGGAGAATTAATGGAAGATAGTGGAGGTCAACTATGGCCCAATAACCTGCTCTTTGACTTACATTAGGTACAGTTGTGGA  ${ t AAGTATCACTCCCTGGCTCCATGGGTTGAGCCTGCACCACTGCAAGTTTCAAGGAAAAGTAGTTCATCAAGAATGATCTT}$ TTAGTTCTGCAATCATCAAATGTTTATTGAAGTTCCTGTGCAAATAGACCTGAGGTTCTGTGACTTAGTCACAGTCAAAC TAAAACAACCCAGCAGATGCCATGTGGTTGGGTTTGAGAACACAAATCATGCAGTGGCATGCTAACCTGAAGTCCCAATA GAGCCTACATCAATTGGGGAGCAGTGGCAATGATGACCAATATATCCATGATTCAGACATGTATTATGAATGGTCTGCGC AGAATTTATCAACAACAAAAACTCCATGAATCCTCTGTATGGGGAGTTTCTGTCTTTCTAGACCAGCACCCAAAGACTGC ATGTCATCAAACCACAGCCAATGTTCCATGGAGAACACTATCTGTGAGTTGAGGCTGCATTGTGCAACCAAAGAGGCA GCCAGATTCTCCTTTCACAGATGAGTTTCTCTGCCTGTGCCAAAGCAGAACTTGGGTCCAAATGCCAACCTGGCAAAT  $\mathtt{ATGGCAGGAGAAAAAGTCAGGTAAGCATCAGCTCAATTAGAGAGGATTTCCTCACCCTGGAATTTTAGATTACCTAG$ GGGCTTTTAACCACAATGTTATTGTACCTGGGAGTGGAGATAACTTTTTCAACTAAATAATGTTTTAGAAATGACAATTT TGGTATTCAATTGTCATGAAAAGAATAAATGGTTTTCAATATATAAGTACATGCATCGTTTTCACACAATGTAGTCATTA CATGAAAATGAACCTCATTCCTACCTTCTAGTAGTAATTGTATAGAAAATATATAGCTTGCATAGATGACACTTAAAATA ATGCCCTAAAAGTATTTCTAAACTAATCATGACATGATATGATCAAAGTAAAGGGGGCATTTGAATCAGCAGGACAACATA CTCTTTTCCTTGTTAAGGAAGTAAACCATATTAGAAATGACTGTATATTCCAAGATAATGCATTCTGTGGTGAGGGAAGT TAAAATCCAATTTTTGAGGAGAGAAATCCAGAAAAAAATGGATTATGGCAAGACGTTTGTAACATAGGCAAAGAATGACA ATCCTTCAAAGTATTTTCTGCACATATTCAAAAGTGGAGACACACATGCAGTCAAAATTTTAATGATTACATACTCACA CCCACATACAAACCTCAAGGAGGCTCAGCCTCTCAATGCAGCAGGAGCAGCTGGGGTACCCAGGCCACACGTCCATACCA GGTGGGCTCAGTTAGAGATGGCTGGAGAGCCTTCCAGGAAGAGGCCATGAGGTTTCAGTCACAAACACTGGCTCCTCTTC TGTGTAAACAGGGGCTAGAGCCCTCCAGGACAATTCCTAGAGCCTCTCCCTTTCTCTCCAATTAGTGCGCTGACACCCTA CAGACTCTCCAGGAAGTGGTTGTCATGTCCTCCCTGCAACAGCCACTAAAGTTCCCTACTGCTGTCATGAATGCAGGGAC ACTTAGTCACATCACTGGGAGGCGACCCTAGTGTATCCTGACCTCACCTGCTGCCACTGATGACTTTCAGGGCACCTCTT TGAGCAAATCAAAGCTCACAGGAGTCTCAAACATGTACACCACATAATAATATTTTCTGATAATACTATTTGGACTTTTC CTAGTTTTGTCTACTGGTTTATTTTTTTTTTGTTTCCTTGTTTCAGGCCATGATGCGGCATGTTAAAATACTGAAGACAAAGATAC ATTTTAGAATTAAGCATACTGTACATTGGCTCTTTCCACACCACTGCAACCACCAGGGGATGTGCATATTGTCCCTTAGG

AATGAACTTCCCTTGTGAGTCTGGGAGAAAAGCTCAGCTGTAACCTTGCCTTAACTGATCAGGACTCCTCAGTTCACCTT

CTCACAGTGAGGTTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTTTGGGTTCCTGGTAAGGACAGAGAGATGAGGGAGA AGAATGGGGTGGGAGGGTGAGCTCTGGGGGGCCCCACTGTCACCCATGTGTTCCGTCCACATGTTAGATGCACGTGTCT TGTGCTCCAGGATAAAATGTATGGTGGCACTTTTATATGTGAAAGAGTGAGGAAGATTCCAGAAAAAAGCAAAGACCTGTG CTCTGGTGCAGATTCTGACATAGAAAGAGGGGTAGCATAAGTGACTTCCATAGGGCAACTTGGGCCTTCAAAATGTCT GCCGCAATACAATTATTTAGCATTAAATAATTGTAGAGAAATTATGATAATGTCTCATGATTACATAACATTGTACTTC CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAACCTTTTACATGGTAATGGATACACCTATTTGTATTAGTTCCTGCAGAA GCCAGGCCACTCTCCACAGCTCCTGATCTGTAGGACTTCCAATCAGTTTTCTGCCTTCCCACACAGGTTCTCCCCAATGG GAGGAGAGAGTAGACCAGTCATCCCCAGATATATCACAGGACTAGTTTCAACCTTTGGAAGCTGGTCTATATCCTATGGT TAAATAGGCATTTGTGATACGACCTGAAATACATTTGGACAAGAACTTCACTAACAATTGAGTCACTGAAGACTTACGGC CCTGTGTGACGCACCACATAACCGTGAGTTTGCAGTGGTTGCAGGTCAGGGACAGATTTTATGCTTAAGATCAGTAGGGT CCTCCTGCTTGGATTGTCCCAGCTGCCCAAATTAGTTCCTTCACTGAGGAGTAGACAGGGTATATTCTCTAAATCTATGT  ${\tt AACAGGAAGATGTTGGTGAACTCAGGGGATTAGTATGAAGCTACACCTCAGGCATCACACATAAGATCACTTCAGCAGTC}$ GTGACTTAGCTCATCTCAATCCTCTCTCTCTTTGCATACATTTGTCAACCAGATGTATTCAGCCTACCAGTCACAACTG AGGCTGATACATGACAACATAGCACTGGTATATTCTTGGTATTGTTTGGCTTAGCAGTTACTAGTATATATTTAATGGGA GAATATTTGGTGGTGTTAACACATTGCTTATCTCCCTTACCCCAGTTGTACTTTACACTTGTTCTCGGCACACATTCTCC CAGGACTGGAGCATTCACAGGGTTTTATGTTACTGTTCTTATGGGAGTAAAAAGAAAAACGATTCACATTCTTGCTAC PAAGATACTTATCCATGAACCAGTCCTGCAGCTGTGCCCAGCCTGCTCCATTCCCTGCTGATTTGCATGTTCCCAGAGC ACATGAGGGTCCCCACTCAGCTCCAGGGGCTCCTGCTGCTCCGGCTCCCAGGTAAGGATGGAGAACACTAGGAATTTACT  ${ t TTGCTGGGCGAGTCAGGGCATTTGCAATTATTTAAGCTAGTATCAGTAGAAACTAGAGAATCCTCCTAAGCTCCTGATCT$ ATGCTGCATCCAGTTTGCAATCTGGGGTCCCGTCACGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGACACATTTCACACATTCTCAC CATCAGGAGCCTGCAACCTGAAGATGTTATAACTTATTACTGTCTATAGACTTACAGCAGCCATCCTAGAGTGTTACAGG TCATAAAATAAACCCCCAGGGAAGCAGAAGTATGACTCATGGCTGCCCCAGGTGCTTCCACTGGTGCCTCCATCTGCTGA GAGTGTTTCTCAGGTGCAGCCAAGATTTAAAGGTTTTTGTAGGAATGGTCAGAAGTCTCATCTGCATTCTAATTCTTTTT CTTCCTGCTTAGCCCCAGCAGCACAGACATGACACTATCTCTCCTGATTTAATAAAGGATAGCATTTACAATACCTGAAG AATCTGTGTTATTGCATCCATCTGGGTCATAGATTAAAAGAGAAACCACTCTACAGATTGCCAGAAGGCATTGTTTAAT ACAGGGAATTAGAGTTGAATATACAAAACTGGGAGTGTGGTAGTTAGGGAAGCTGACACTAGAAACACGGGAGTCTCTGG AGGTCTGCCAGAAGCCAGAGTTCATCAGCCGCTAAAGGCATGGGCTATCTAACCATATAGTCTTCTTTGTCTAGGAAGTC CGTATGCGAAGATGCTGATGCTATCAGTTGTTGCAGCACCTCACCAGGTGATTCTCCAGTCCTTATCTCAGTGAACATGT TTGCCTACCGGTGTCAAAGAATATTGAATCGCCTTCTTCTTACCTTCAAATATGATGAGGGGTCTTCTCTTTGAGTAACT CTACAAGAAACCATAGAGGGTTTAATGGGTTTCAGGAAAGGTGCTTTTAGAAATCATGGTGAATATGAGGAATTACAGCC AAGTGGGATAAGTATTTCCCAAAATCTCAGAATTTTCCAGGTATGGGGTGGCTTCAGAATACATTTGGATGTTCTTACAT  ${f T}{f T}{f C}{f C}{f T}{f A}{f A}{f C}{f C}{f$ STACAAATGCAAAGTAGCAGATGTGCTTTAGACCTTGTTGCATGATAACCTGCACTTCAACTAGTTAAGAGGTAACGTAC AAGTTGAAAAACAATTATTTTTTTATCAATGGATCAAATACTTTGATAGTTAAATGCAGTAAACGTTTTTAGAAACTTTAG GACTTAACAAAGTAAAAGAATAAATTAAATTGTGTTCACTGTTTTAGAGAACATTAGGATACCATTTGCCTGGTCAGTTT AACACAATCTAAAGGCAGAAGAACCACTCCACTAAGCTCTTCCTTGATCAGCCACATCATTGTTATCATAAACATCTATT AACAAGAAAATATCTGCTTAGTTTTATTATCCGCTGAGTTTTGAGCAGTGGATAAGTGCATGTTTCCGTAAGTGCACTTT TTCCATAAGTGAGGTGAATTTCACTTAATTCATATCATTTAGCTTTAATTTCCTCTAAGTGTCTTTATAAATGGATGACT CTTTCACCCAGGTGGTCATGTCAGAAAAGGCTGTTAGTTTAGCCTGAGTGTAGAATTTCTATCTTAGATCACATATATCA TTGTAGGAACTAAATTAAGTTGTGTGGTCCCATTTCTTTTGTTTCTACCCTAAATATGCCTAGTTGTTTTCCCTGGTGCA TGACAGAATATGGTTGGAATGAAGAGTTATTGGAACTTTATCTCCCAAGTACACCTTTCACTTGCTGCTTAGGGATCTTT TCTGAGGGCCCTGAAGCTTCCTCAAAGAGCAACACTCAAGTACCCACAGTGCTGCAGGTGCAGGGGTGACCACAACTGCA AGGTAACAGACAATGATGCTGTCCATATAGGCAGGGGACAACTCCTTGGGTGATCCTCTAATCTACACACCGCTTGATTC TGTGCAATGCTTATATCAATCCAGAGTCAGGTTCTCTTCTCCTTAATAGTTCCCAGAACCTCTGCTTACACCCCCTGAAT 

GCCATTAGTAAATTTGCTTATGTGAAACTTTGGCAATAATAGAATCTACCTAAAAGGTCTCTTTTACAATTTATACAAGGT AAAGCATTTACAATAGTATCTAATCATTATATGTGCTGGTATTAATTTTGTTGTTACTATTATGATAACATTTAGCACTG TAATAATCATTATTATCATCACTAGACTAATTTAGAAGAGAGTTAGGAGAAACAATCTTAATTCTAATCCAAGGATGTTT TAACTTTATCCTATGAAAGGTTAGAATGTCATATTGCTGTCCTTTCTTACATAATCTTTATTCTGTCTTTTTAACCTTTT CTCATTTTTTCTACTACATCTGCCATAACTCAAAAACCAAATCTCAGGTTTTTCCCAGGATTGGCATGCTTCTGTGCTAA AGATGTTGTTCATTCTCTTACTTTCTGGATTTCTACGGGACAAATTATTTCAAACTCAGGCCTTTCTAATACCTCAGAGG TATAGGGCATAAAAGAGAAAAGCATATGTATGAGTGTGATTTGACAAATTGAAAAGTCACTTCACCTTTTTGTGA AGTCATCTATTCTTCTTGCAAGGGTTTTCAAGTTGTGCCTATATTTTTAAACACGTATGACTTCTTCAAACACTTTTCT TCTCTAAATCTTTTCCTCCAAAAGCCCCAGTCAGATTAACTGTATCCAGTAAAGTATGGTTGACCCTTCTCTGATATCCT CTCTATATATACCCAAAAGTTTCCATTCTCTTCTAACATTTTTGTTTCATTACCATCCAAAGACAAAATTCTATTAAATT TTCAGATAATAACTTAAAAATTTGGAGAAGTACATATTTCTAGAAATAACTGTCATGCATATGTAGCCACATGTTCTTTA ACTGAGGGACCAGAACCTCTTATTTCCACAAAGAGTGTCTGAACTGTGTGCATACTAAAATGGTACAAATGGTATCTCAG TCTCCTCAGCAGAAGTAGCTCAGGGCAAGCTGTTCCTATCCATTTGATTCTTGCAGTATTCCAAGTGCTAGAAAATTATG TTTTTCCAAACAGTTGATTCAGTAACTGCTGTTCATTTGTTGGTACCACTACATTTTAATAAATCTCATTCCTCTGGGTT TAGGTTATTTCTCAGAAAGTCAGCAAATAACCAAATACAAAGAGTGATAGAAGCAGCTGGCTTAATTAGCTTTGTCCAAG CTCCTTTCAGAAACCAGAATCTTTGGGACACAGCAAAAGCAGTGTTTAAAGGGAAATTTATAGCACTAAATGCTCACG AGCTAGCAGAAGACAAGAAATAACTAAGATCAGAGCAGAACTGAAGGAGATAGAGACACGAAAAACTCTTCAAAAAAA ATCAATGAATCCAGGAGCTGTTTTTTTTGAAAAGAGCAACAAAATAGATAAACCACTAGCCAGACTAATAAAGAAGAAAA GAGAGAAGAATGAAATAAACACATAAAAAATGATAAAGGAGGTATCACCACTGATCCCACAGAAATACAAACTACCATCA GAGAATACTATAAACACCTCTAAACAAATAAACTAGAAAATCTAGAATAAATGGATAAATTCCTCGACACATACACCCTC ACCAACCAAAAAAAGTCCAGGGCCAGATGGATTCACAGCCGAATTCTACCGGTAGAAAAAGAAGCTGGTACCATTCCTT CTGAAAATATTCCACACAATAGAAAAAGAAAGAATACTCCCTAACTTGTTTTATGAGGCCAGCATCACCCTGATAACAAA ACCTGGCAAAGACACACACAAAAAAGAAAATTTCAGGCCAATATTCATGATAAACATTGATGCAAAAATCCTCTATAAAA TACTGGCAAACCGAATCCAGCAGCACATCAAAAAGCTTATCCACCCATGATCAAGTTGGCTTCATCCCTGGGATGCAAGG CTGGCTTAACATATGCAAATCAATAAATGTAATCCATCACACAAACAGAACCAATGACAAAAACCACATGATTATCTCAA TAGATGCAGAAAGGGTCTTTGATAAAATTCAATACCTCTTCATGCTAAAAACTCTCAATAATCTAGGTATTGATGGAATG TATCTCAAAATAATAAGAGCTATTCATGACAAACCCACGGCCAAGATCATATTGAATGGGCAAAACTGGACATATTCTTG TCAAATACCGGCACAAGACAAGGATGCCCTCTCTCACCACTCCTATTCAATATAGTATTGGAAGTTCTGGGAAGGGCAAT CAGGCAAGAGAAGGAAATAAAGCATATTCAAATAGGAAGAGAGGAAGTCAAATTGTCTCTTTTTTGCAGATTACATGATTG TATACTTAGAAAACCCCATGGTCTCAGCCCCAAATCTCCTTAAGCTGATAAGCAACTTCAGCAAAGTCTCAGGATACAAG CACAATTGCTACAAAGAGAATAAAAAACTTAGGAATACAGCTTACAAGGGATGTGAAGGATCTCTTCAAGGAGAACTACA AACCACTGCTCAAGGAAATAAGAGAGGACAGAAACAAATGGAAAAACATTCCATGCTCATGGATAAGAAGAATCAATATC GTGAAAATGGCCATACTGCACAAGGTAATTTATAGATTCAATGCCACCCCCATCAAGCTACCATTGACTTTCTTCACAGA  ${f L}{f T}{f G}{f G}{f G}{f G}{f C}{f A}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f A}{f A}{f C}{f C}{f A}{f A}{f C}{f C}{f A}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f A}{f A}{f C}{f C}{f C}{f A}{f A}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f C}{f A}{f A}{f C}{f A}{f A}{f C}{f C}{f$ CACTGTTGGTGGGAGTGTAAATTAGTCCAACCATTGTGGAAGACAGTGTGGCGATTCCTCAAGGATCTAGAACCGGAAAT AAAATGTGGCACATATACACCATGGAATACTATGCAGCCATAAAAAGGATGAGTTTATGTCTTTTGTAGGGACATGGATG TTCATATTAATTGATCACCATTAATAGGATATGTTGACATTTTGTAATTCTTGCTGTGCACTGAGGTTGCACCCCATTTT TTCTCCAAAATAACTTGCCAGTACACTTCAAAGGTTTCAAAATCATGAAAGACAAAACTAAAAAACTGTCACAATTTGGG TACCCTATAGTTACGCTTGATGTTGACATTACAGAAGAAGCTAGTGGAAGAGTACATGAGAACAATCTTATTATATTATG TCTTATGAAACAATTTCACAAGATTCATCATGTTTTCATATTTGTGTTTCAATCATCTGTTAAAGACAATCCTGGCTCCC ATTATGTAGAGAATATTCACTTACTTGGTCAATTCTAGAATATGCATAAGGCATATTTTACAGATTTGTAGTGCATTCCC TTTATTATTTTATTTTATTTTATTTTACTTTACTTTGACAGAGTCTCACTCTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGG TGCGATCTCGGCTCACTGCAGCCTCCGCCTCCCAGGTTCAGGCGATTTTCCTATCTCAGCCCCCTGAGTAGCTGGGACTA

CAGGTGTGCGTCACCAAGCCTGGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCT CAAACTCCTGACCTCAGGTGATCTGCCCACCTCAACCTCCCAAAGTGCTGGCATTACAGTCATGAGCCACCGTCCCCAGC CAAGAGTTAATATTTGTTAAGTGCACGATTTCTCTTCAAACCGTGGGTATTGAGTTCAAATTCTTTACTTCAGAATTACT TATGTTTTAACATATATCTATGTCCTTTCAGTGTTGCTGTCATATTCATTAAAATTCATTTAGAAGGCATCTCTCTTTA TTGTGTTACAGAGAGATTGTTAAATCCTCTCAGCAAAAATATATGAGAAAGACAAATTAAGCATAAAGCTAAAAATATC AAATCGGTTTCAGCGCTCTGAAAATTGGCAAAGTATAAAACATTTAATACTGTATACTATTCATAACATGAAAGAATATG TTTTGAGTAAGGAAGGAAATTATGTCTGTAGCCTTTTGCCTGGGATTTCTCCCTTCCATCTCCGCTCTGTCAGCATGAAT TGCAGATCTGGGGTTTTAATGAGGATGTCAGCTTGCAGCTTGCAGTCGAAGGGAGTGGACTTGAGTTGAGGTGGAGAGTC AAGCAAGATCCTTCAGTGTTTCCAGCTAAATGTGATGAATTCTGCAGGAAATGAACAGAGCAAGCTAGTTCAAACTGAGG GCTCTAGCTGGGGCAAGTGGTACACCAGCTGAAAGTTACTAGTGGACTCCTGGAAGTGATGGAATGATAGAATTGCTAAA ATAATGTCTGCACAGATTTCTGGTGACTTAAAAGCTGCCGTTATGAATAACAGGGGATCAAAGGGGGTGCAGTGAAAAGTA CTTGACTCCAGACACTTCTCTCTATCTACACTAATTTGATGAACATGTGCTCTGCTCAGATGTAAGATAACTCAAGGTAGTA AGAGAGAAAAGTGATATAAGGAACTGGAACATCTGTGATGGAAATGAAGCATGCCTTCTGAATCTGCTTGAACCCAGTCA CTAAACTACCATCTGCATCCCAATATTGAATGGTGCTGAGCTTCACCTGATCTTAAAATTGGTGAGAGTGACATTCTCAG TTTATGAGGGGCAGCTTAGTCACTTAATTATTTAGTCAAACAGTCAACTACTCATGGACATGCCTACATGGACCCTGTGA  ${\tt CAAGAACTGTAGAGATTTTTTTTTTTGTGACTCTTTTTTTGGTGCTTGCATGGAGGTTTACAGAGTTTCCTCATCTAATAT$ AGATTATCTAGCACCAGGCAATGTGCTGGATCTCATGGCTGAAGTGACAGAGGCATTTGCATTAAAACTCAAACTTACTA  ${ t CAGAATATTTTCTTCTCAGAGTTTATTCATAAAAGACAGCCTTCCAAGTTAGCTGATAAATGGGATGGTATAGTAAACC}$ CAAGTGCAAAATGCATTGTCAACACTCTAGGATGGCTTAACCAGTAATGTGCTTCATTGCTAGTGGTTGGAAGTACAAGG TGCAATTATTTTCCTTACTTTGGAGGGGATAAGCCAGCATGACTCATACCCCTTTTATAAACACTTGACATCTTCTCTA ATGTGACAAGCCCTTGATGTTTTGGGGGCGTGCATCCCACCCTCTAGAGCACATGTGTTTTCACAAGAAATTCAGAGTTCT TACAATGTCCAGCTCATCACGTCTAATTACCATGATGTCATCAATATAGTGTTGATGCTTTGTGGAACGTTCACAAAGCT TTTTCAGCCTACATTGTGACAGAGAGCAGGAGAGTTAACATAGTCCTGGGACGAGACTGAGGATGTGAGCTGTTATTCAC CCCAGATAACTGCAGACTCTCCCAGAGATGGCGATGGACTCTGCCTTCACTCTGCAGCTGTGCCCTGGGGTCTGGTCAAG CCCTGCCAGAGCCTCAGCGGAGCTCGTCTGCAGGTGCCAGCAGAGGGCGCTTCACACCCCTCATGGAAGGGGCCGGGAGG GCGCTCTCCTGGCAACAGTGATTTCTGTTTATTTAAACCAGCAGGACATCCCCCATAATTTGCATGTATCGTTCCTCCTAT GGCAGGAAGATGTCGCCATCACAACTCATTGGGTTTCTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTGAGAATATTTCCACAAACCTAGG CGGAGATATTCTTTCAATCTGTAATTTCTTTCATTGGGGACTCTGCAATAGGTGATTTTTGGCTTGATTTTAAAATCCTA ATTTTAAAAATGTAATGCATATTCTTTCTTCATGTCTAGCAAGATTAAAGGTGATTTTCATACACAGATATTTATGTTGT ACTGATGTTTGCTGTATATTTTCAGCCTCCAGGGGTGAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGACTCC AAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCCGGGCCAGTCAGAGCATTGGTAGTAGCTTACACTGGTACCAGCAGAAACCAGATC AGTCTCCAAAGCTCCTCATCAAGTATGCTTCCCAGTCCATCTCAGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCCTCACCATCAATAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAGCGTATTACTGTCATCAGAGTAGTATTACC ACACTGTGTTACAACCCAGAACAAAACTAGTTCAGCCTGGCTGAACGGAGAAACTGGGTGATACCCTAGAATACTTC ATTGTTGCAGGTGCTTTGGGGGCAATGAGTTAACCAATACAATGAAGTCTGGCTCACCCAGCAGAGAGAAACTAGAG GATAAGTTCTTTAGTGGTGATGTCTGAGATTTTGGTGGACCTGTTACTTGAGCAGTGCATACTGTGCCCAATATGTTGTC TTCTAGCCTTCACCTCCCCTTCTATCCTTCCTCCCCAGTCCCCAAAGTCCATTATATCATTCTTACGCCTTTGCATCCTC ATAGCTTAGCTCCCACTTACAGATGAAAACATATAGGTTTTCCATTCCTGAGTTACTTCATTTAGAATAATAGCCTCCAG CTTCATCCATGTTGCTGCAAAGGTCATTATTTTGTTCTGTTCTGTTTTATGGCTGAGAAGTATTTCGTGGTGTATATACA CCACATTTTCTTTATCCACCCGTTGCTTGATTGGCACTTATGGTGGTTCCATATTTTTGAAATGGAGAAATGTGCTGGAC TGCTGAACTGAATGGTATTTCTACTTTTAGTTCTTTAAGGAATCTCCATACTGTTTTTCATAGTGGTTGTATTAGTTTAC GCCATTCTTGCATGAGTAAGGTGGTATTTCAAGGCTATGGTTACCAAAACAGCATGGTTCTAGTATAAAAATAGGCACAT AGATCAATGGAACACAATAGAGAACACAGAAATAAACCCAAATGCTTATAACCAACTGATCTTCAACAAAGCATACAATA ACAAACAGTGGGGAAAGGACACCCTATTCAATAATTGGTACTGGAAAAACTGGCAAGCCACAGGTAGAAGAATAAAACTG GATCTTCATATCTCACCTTATACGAAAATCAGCTCAAGATGAATCAAAGGCTTAAATCTAAGAACTGAAACCATATAAAT TCTAGAAGATAACATTGGAAAAACTCCTCTAGACCTTGGCTTAGTGAAAGAATTCATGACTAAGACCCCAAAAGGAAATG CCACAAAAACAAAAATAAATAAATGGAACCTAACTAAGCTAAAAAGCTTCTACATAGCAAACAGACAACCCACAAAGTG AAACAAATAATCCCACCAAAAAGTGGGCAAAGAATATGAACAGACAATTCTCAAAAGAAGATATACAAACCGCCAACAAA TACATAGAAAAATGCTCCACATCACTAATTATCAGGAAAATGCAAATTAAGACCATAATGACATACTTTCGTCTTTACCC GTAAAAACTTTAGATTTCTCTCCAGAGCTACAGTTTCTCATTTATAGCAAAAGAGTTTAAAAAGGGTAAAGATTAGGAAAC

AAGCAGGTGATGGCCTAGAGCTATAGTGACAGAAGATCCCATGGATTGAGGTTTCAGTTATTGTGGGTTCACGGGTGTGA

AGTGCGGCATTCAACTGAGAATTCAGGAAATGCTGAATATTTGGGTTGCGATTTCTGAAAACTGGTCCACGGAAAATGTA ACTATAGACATTTCTCTTGGGATTTTGAAAAGGAGACTTTTCCAAAAAGAACATTTACCTGGAATAAAAAACCAGAAGGA TCCAGAGCCCTTTGTTGCCAGTCTAGGGAGCAGGACAAGATTCCAGGCCCAAGGAAGTTGAAATTAAGAATCCTCGATTC CCTAATAAGAATAACTTCACCAAAAGTTGAGTGTACCAAGGCACTAACATGTCAGAGAAAATAGTCTGGGAGCTCAGATG AGGTGGAAAACTCAATGGGCATTTTATGTTATATCTTGCCCTGACATATGAAATACAGGGGGGCAACCCTCCACCCTGAG AGTAAATATTCTTTTCTGTGTATCAGAGGTATTGTTTATGTCCTCTTTCATCCACCTCCAAAATCCAAACTGCAGTTTGA ATTTTCTTTTTTTAAAAAAAAAATTTCACCATTCTTGATTATAGGACCAGTATCCTGCTCCTAGAATTTTTTAATACCAA GAGCAACTCAGCTTATTTGTTTTACTTTGTTTCCTGTGCACATTAAGTCACTCATTCAAAAATAATTTTTGGCATACAAT ATATCGGTTTTCAATACATTTTTTTTTATCACATATATTTTACACCAAAGTGCAATGATCTACTACAAGAAATTGTATTTCTA CATTATGGTATCAGGCAGACAGTCACCAGTTCTTTCACAGGGTAGTTTCAAGTTGCAGACCCTCATGTAGAGAAACTCAA AATGTCTGTGAGCTGTTTGTATGTGTTTAGAAACATGCTGTTTCCAACCCGTATTCCACTCATGCTATGACTATTCCCAA AGCTTCCCCATCAGGACTTTCCTCTTGCATCAAAACCCATGGAAAAAGGAATTACTCATAGTCATGTCTGGTCCTGATAT TCCCACTGTGAGGGCCTTTCTTCTGCCTACTGGACATCTTACATGAAAATCGAGTTTATCTAATTTCAAGATGATGCTTG TTACTCCTATATATGTGTTTCTTTCATGTCCAGTGGATCTTTTTCAACTATAAAAGTAGTTAATTGTCTTTAGCTGAGGG GAAGCCATGATATCTTCTTCAATAAAAAAAAACATATTTTTGCATTTAATGGATTTTAACATAATATCGGAGTTTTCAG  ${f G}$ AACAATTCAAAGCCATCATGTGAGGGTTAGGAGCATTTGAGTAAATAAGACAATTTTTGATCCCAAGTACTGATATTCA PAGGGAAATGAGCCATTCAGAGAACAATACCTACACAGTGAAAGTGAAAAGAATCATTTCAATAGCTGATAAATTGTAT TGGAGATGCTTCTGAACGGTGAGGAGGCAGCCAAGTGACCATAGGAACAGCAAAGACCATAGGATCATCACGAGAAGGGC AGGGACTGGGAGATTTCAGGTAAACCATTGTGCATTGAAAAAGCCAACCAGTACCATAATAATAAGATGTCTTCTGTGAT TTTATTCCTTTAAGGAGAAAATTTATACTAATATCTTTCATCAAACACCCTTGACCTGGGTCACACCCATAACATGAAATG TCAAGCCCTTATCAGTGGGTTGGTTGCTGCCTTTAGGGTGGGATCACCTGAGGCAGAGGAAGCACTGGACCTGGGGCTCT GGCCCTTGGGTCCTGGCATCAGCTATGGGAGCTCCATGTGACAGGGTTCTTATGTCCCGTGCTGAGATACAGACCATCGC TCAGCAAGCCCAGCATTCATCTCCCGCTTGATCAGCCAACACGAGTCTCTGGGGAGGCCTGTAGAGTGAGACATCATTAAC ACTGGGGAAGAGTTGTGTTTTGTTTCCACCTCAGATTCCAGTGGCAACATTGTGGGCCCCCAGATTCCAGCTTCTCCCTCA GTATCTCCAAGACAGAGAGAGAGTTTCCATCACCAGCCTAGAAGCAGATGAATCCAGGGAAGGTTTCAAAGATCCACCCA TGTGCTTTGTCTACATTGGCCATGGTCCACCCCTGCTTGGCACGGTGGTCCTGGGGCAGACACTTCCTTAACTTTCAGCA GCTCGAGTACCCTGATGACATTGCTGATTATTATTGTCTGAAACTGTATCCTCTCACCTGGTAAACACTTGCAGTGCCCA GCCACAAATAATGTGAATTAGAATTAAAAATTAAAAACATGTTTTCTCAGTTACACTAGCTACATTTCAAGTGTTCAGTA GCCACATATGACTAATGGCTACCCTATTGTACAGCATAAATGTAGACATTTTTATTGTCTTAGAAAATTATTTTGCTTAA AACCGCTCTAAATGTTGACAAGTGTTCCCTCATTGTGTTATAGCTCAGAGCATAAATCTCACCAGCCGTTAGTCTGGAAA ACTGGGAGTCCTCAGAAGCTCTCCAGCTGGTGCAACCACTGTGGTCCTCAGATCTGCTCTGGAAGAGTTTCCAGAATAAC GGGAATGAGCCTGGGCTGACAGATCCATAAAAGAGGACCTTGGATTTCCTCTCCAGCCCCTGCCATTATGCCCGGCAGGG TCTCTCACACCCCTTTTTCTCTCTCCAAAACTACATTTTCAGCATTTCACATGGATTTCAGAACCTAATTCCTAATCGT TTTGTGAGCAACATCTTTTCTGGATATCCCTTGTCCTCAACTTTGGGACTGGTTTATCAAGGAGAGGTGTCATTCTGTGT CTTATAGGATCTGGCCTACTGATGGATGTAATAGGATCTGCTTCATCATTACCCATGAAAAGACTCACCGTCAAGATT  ${f ACCAGAAATAAGCCTGATCTTAGAAATACTAGGAAAATCAACAGGGATATTTTAGGGCTAAAATGAGGTCTCATTTAT$ GACCTAGATTACATGGGAGGAGCTGCCAGTGCACTGAGTTGTGGGAAACTCCCTCTGTGCTCTGTGCTCTGAGACTGGAA GCCCAGCCTTTTCCTCCCCACCGCGTTGGCTGTATCCCCAAACCCTACCTGATGTGGGCTGAATCCAGGCAGAGGGGAGG CACCAGGGGAGGACCTGCCCACCCTGAGCTCTGGGGACAAAAGTCCCTCCAGTTGGGGTCTAGAACCACTGCCCATCTCC CAGCCCAGAATGGATGTAGGTTTGGTCCTGAGCTTCCTGACCCTCAGGCTGTGTAGTGATGAAGGGGCCATGGGGTGGTG CAACCATTGCTGGTTTTAAATGTTTGTGCTCAATTTATCAAAGTTTAAAAATCATATCTTACACTGACAATTAAAGTTAT ATCTATTAACATATAAGTGTGCATATTATACTTATTCCTAATATAGATGCACAGTATATCCAAATGTATAAATATAATTT ATATCTAAAATATTATATGTATATTTAATATGTAAGGGTTACATTACAAATATATACCTATGCATGTAATTTTATGTTTG TTAATTACTTATATCTAAAATATTATATGTATATTTAATTTGTAAGGGGTTACATTGCAAATATATACCTATGCACGTAAT TTTAAGTTTGTTTATTTAGCATGTGTTCTTTTTCTTAACCAGAACAGAGCCTGGCTGAGTAAAGACTCTGGGGACAT CAGGAGCTCAGGCCCAGCCCTAAGGGTCGTGTATCTGAGACTTTCACACTGGCAGTGGACTCTATGCTTGGTGCAGCGCC CATAGAAGTATGAGCAGTTTCCCTTGAAACCCTGCCAGGCAGCTCTGTGGGCAGGACCTTTGGTTCCTCCCAAGTCC TCAGCCCCATGGCTCAAGAGAGCAGCTACTTCCTCCACAGCCCAGGGCCCAGAGCCCAGCAGTCTCAAGTTGTGCAAGCTT CACCTTAGTCCTGGGTTGAGGACCCTATTCCAAATCTCTCCTCATTTATTCCCATAACTGAAAGCCTGTCCTGGTCTTAA CAGAGCCTGGCTTCTTCCAGCTGTATCAGATCGAAGTGTTCATACGTTCTCCTCCCTATACAACTTAACTTAGAAGCACA GCGAAATTTAAAATGTGACAAAGCTCTTGGCAGCTATGCAGCAGTCATCCCCTTCTTCCTTTGGTGTATAGGGCACCAAC

TATGTCTTGCCGTACATGGTGAGGTGGTGAGTTTCTCCCAGCTCAGGATGGGAGCAGGGATTAAGGGCACATGTGATCA

GCTCCAAAATGATAATGTCAGAGGAGTGGGCAGGGATCATGGGAAAATGGTTATACCTCAGAAAAGGACAGAAAGTGAAG AGCTTTGCTTTGCATTTCTTCCTGTAACAGTTAAGAGAGGATATGATGCTTAGAGCTGCCGCAATCCTCTTGAGACCATG GGGCATTTACAACAAGAATGAAAAGCCAGTGATAATGCAGGTGCAAAGCAAAAATGTAGTAACAATCTGGGGCCTTTCAG CTGTCACCAAGCTGTTGTACCAACCTTAAGTGCTTCAACCTTCAGACTTCTTGTCATTACTTAAACCATTACTATTATTT GCTTCAGAAGAAGAACATATTATCAGAAGTGTGTGTTTTGTAAGAGTCTGAGGCATGAAGGGCAGGAAACATGATAAG TGATATTCTCCCTGGCACCTTCGTCCTGCTATGCCCATGGCAAGAGAAACCCAAACAATGCCAAAGAGTTCCTCAATTCT GCTCTTTCATTATCTCCATTTCTCCTTTTATATCCTAAGCATGAAACATCCCTTTGTTCTCCTTAATTCCTCCCTTTTCC AAGGTCATGAATTGTTGTCAAGAAAGAGACAGGAACCGTTTGAAAAGATAAAACCTGGTGATACTGTGCATTTCCTCAAC TGGGTCTGTATTCCCAGCATGCAGGAGGCCAGAATGAGACCTGGGGGAAGGCTGTGGGTGTGGGAAGAATGGATTTAGAA CTCAGACCTGTAGCCACGGCCTTTGGAACCCAATAGTGTACACTAAACAGATGGAGCTCAGGGGAAATCTGGTTTAAAGG TGTTATAGTCATTTGTCATCTTGTTTATGTTTCTAGTGCTACACAGGAATGGATTTATGGAAGTTTTTATTGTGGAAATA ATGTACATGAAACCCCATTGCCTATAGTGAGTCACATGTTAGTTGTAGAATAACTATTAAAGAATTTGATTTGAAAATGA CATATGGTTAATAATATCTTCCATAGCCTCTTTTTCTAAGATACTCAAGGGTGCATTTAAAGAAAACTGGGTATATAAAA TGTGCATATAATGTGTGTGTGTGTTTTATGGGCACACATATACACTCTTCAGGGTGCATCATTTGGTTAAACTCTCA CAATACCCCATGACTTCCAAAGTGCTCCATTTCACATATGAGAGAACCAGCTATGAGAGCTCATGACTGGTTTGCCAAAA TTCTACGTGGCCACTTTCATCCCATGGTTGAGCCCAAAGCCTATAAATAGGAAGAAGGGACCATAAAAACAGTGTGGAA CACAGCTCCCTGCTGCCTCTGTCTCATGCCAGGCTGGCCCTAATCTTAAACTAGCCCCCTTCTGTGGTTTTCTCTTCAA ATATAACCCTCTCG

#### Sequenz ID: 81 (X17263)

#### Sequenz ID: 82 (AK054816)

GCATTTGTGCCTGAAGCTGCCGGGTCTGCTACGGCACCGCGGGGCTGCAGAAACCCGGGGGCCCAAGGGCGGCTGCTTGC CGCTATGGCTGGCAGTCAGGACATATTCGATGCCATCGTGATGGCGGATGAGAGGGTTTCATGGGGAAGGGTATCGGGAAG TATGAAGAGGCAGTAGTTTGGGTGTGATGGAGGGAAGGCAGCATGGCACGCTGCATGGAGCCAAAATCGGGTCTGAG CGGGTGCTACCAAGGTTTTGCTTTTGCATGGAAATGTCTACTGCACAGTTGCACCACTGAGAAGGACAGCAGAAAGAT AAGGTCTTAGAATCATTGATTGGAATGATCCAGAAATTCCCTTATGATGACCCCTACTTACGATAAACTCCATGAAGACT TAGACAAGATCAGAGGAAAATTTAAACAGTTTTGTTCGTTACTCAATGTTCAGCCAGACTTTAAAATTAGTGCAGAAGGT TGCGGTGAAGGGCCAGACGGTGCTGGGAAGGCAGTTGTTCATTGGGAGGGTGAGGGTTCCGGTTCGGCCGTGGGAGGGCT TCCTTCCCTGGGGTTTTCTGCCTGTGTCACCTTGGTGCCCGTCTTGGGGCCTCTCCACACATGCCCTTTGTTGGGCTGAA GCCGTCCCTGGCAGAGCCCTCGTGCATTGACTTGACAGCCTCTCCGGCAGCACAGGCCTAGCTGGTTCTGGGTTGGAGTT GGTTGGCCCCGAATGAGGCTCATGGGAGGTTTGGACGGGTGCTGTGCCGCATGTCGAGGCCGATTGTGTGCCAGGCGGTG CGGGACGTGCCTCCCGTGTGTTATTTAATCCCTTCAGGAGCCCACAAGATGGGTGTTATTCTCATTTTACAGAGGAGGA GGGGAGACGCGAAGGGATTGCCTGGTCTAAGGGCACCCAGCAGCAGAGCTAGGACTTCCGCCCTAAGGCTGTGCCTCACT CACGGAGCACGGGGGAGTCTGTGGTGGCCAGTTTACCTGGGCATCTGGAGACGTTCTTCGCCGAGAGTCGTCGGGGTTTC CTTCACCGCACCCTCGGACTGCCCCAAGGCCCCCCGCCGCCGCTCCAGCGCCGCGCGCAGCCACCGCCGCCGCCGCCTCT CCTTAGTCGCCGCCATGACGACCGCGTCCACCTCGCAGGTGCGCCAGAACTACCACCAGGACTCAGAGGCCGCCATCAAC CGCCAGATCAACCTGGAGCTCTACGCCTCCTACGTTTACCTGTCCATGTCTTACTACTTTGACCGCGATGATGTGGCTTT GAAGAACTTTGCCAAATACTTTCTTCACCAATCTCATGAGGAGAGGGAACATGCTGAGAAACTGATGAAGCTGCAGAACC AACGAGGTGGCCGAATCTTCCTTCAGGATATCAAGAAACCAGACTGTGATGACTGGGAGAGCGGGCTGAATGCAATGGAG TGTGCATTACATTTGGAAAAAAATGTGAATCAGTCACTACTGGAACTGCACAAACTGGCCACTGACAAAAATGACCCCCA TTTGTGTGACTTCATTGAGACACATTACCTGAATGAGCAGGTGAAAGCCATCAAAGAATTGGGTGACCACGTGACCAACT TGCGCAAGATGGGAGCGCCCGAATCTGGCTTGGCGGAATATCTCTTTGACAAGCACACCCTGGGAGACAGTGATAATGAA

#### Sequenz ID: 83 (BC012758)

CCCTTCCCGTGCCCCGAGTGCGCCGACGACTGCTGGCAGCGCGCGTGGAGCCCGGCAGGCCCCCGCTCAGCCGCCCCC CCGACGCCGGCCCGCTCTGCGCCCTGCCGTATGGCTGCGGGCCCCGAGCCCCCGAGTGGGAACCGCGCTGGAGGAAG GCGCTGCGCGCAAGGAGAACAAGGGGTCTGTGGAAATCATGAGAAAGGACTTGAATGACGCCCGGGACCTGCATGGCCA GGCAGAGTCAGCAGCTGCAGTGTGGAAGGGACACGTGATGGACCGTAGGAAGAAGGCACTGACCGACTACAAGAAGCTGC GGGCCTTCTTTGTGGAGGAGGAGGACATTTCCTGCAGGAGGCTGAGAAGGAGGAGGGGCTCCCTGAGGACGAGCTGGCT GACCCCACTGAGCGGTTCAGGTCACTGCTGCAGGCGGTCTCGGAGCTGGAGAAGAAGCATCGCAACCTGGGCCTCAGCAT  ${ t TCAGCGTGTGGCTGCCAGGGAAGCGTGGCAGGCGCCTGGCCTTGGGTCCATCTACATAGTTGCGTGTTTCAACAATGTCC$ ATTTATCCTTCACCCTGAGGCGTGTTTTGGGGGGCTGCAAACACCTCCCGGTAGAGGCTGGACCTGAGGACCCTTCCCACC  ${f TGTGCCCGTCCCTTCCTGAAGTCCTAGCCACAGCCCATCCTCCATGAGTCCCGGCAGCTCTGGGTCATGCCCTTCCCTGG}$ CACCCATCTGCCCCTCACCTCGTCATCCAGGGACCCAGACCCTGCACCTTCCATGTGGGCCCACAGATCCTTGGCAGGT ACTCAGGTCTTCAGGGAGAGAAAGGAAGACTGGATTGCACCTTGATGCCTCCTGAGGAGGCGGCCCCCCCTCTTGAGGTG GGCGTGGGCCCGGCCCAGCCTTATCCAAGTCGCTCTGTCCACCTCCCCCTTCCTGGCCCCCACCCCACTCCTGTGCCTCC TGGCTAACCCCATTTAGCATCTCCAGGCCCTGCCATGGTGTCTCATCTTGCTGTTATCTCTAGCTCTTTCCCTCCTCCCA TTTCCTTTAGTAGTTGAATTTTGCAAAGCTTGTAGCAGTAGCTCAGTTGCCTGCAGCATCCTTGTGTGTAGATAAATTAG TCGACAGAAACTCAGCACTGGGGACAGGATTGCAAAGTCGGGGACATAGATGCAGACAGTTGTTGAGATTTGGGGATAGC CGGGCTTGTGAGCGGTGCCCATTTCCAGATGAAGCCTTTCAGCCCTTCTGAGTCCCCGGCCCTTGGTGCGATGTCTGTGA 

#### Sequenz ID: 84 (M97164)

#### Sequenz ID: 85 (BC035379)

#### Sequenz ID: 86 (BC034419)

Sequenz ID: 87 (U65404)

٢.,

CTGACCGCCCTGGGCCCCTTCCCGGACACACAGGGTGACTTCCTCAAGTGGTGGCGCTCCGAAGAGGCGCAGGACATGGG CCCGGGTCCTCCTGACCCCACGGAGCCGCCCCTCCACGTGAAGTCTGAGGACCAGCCCGGGGAGGAAGAGACGATGAGA GGGGCGCGGACCCTGGGACCTGGATCTCCTCCTCACCAACTTCTCGGGCCCGGAGCCCGGTGGCGCGCCCCAGACC TGCGCTCTGGCGCCCAGCGAGGCCTCCGGGGCGCAATATCCGCCGCCGCCCGAGACTCTGGGCGCATATGCTGGCGCCCC GGGGCTGGTGGCTGGGCTTTTGGGTTCGGAGGATCACTCGGGTTGGGTGCGCCCTGCCCTGCGAGCCCGGGCTCCCGACG CCTTCGTGGGCCCAGCCCTGGCTCCAGCCCCGGGCCCCCGAGCCCAAGGGGCTGCGCGCTGCAACCGGTGTACCCGGGGGCC GGCGCCGGCTCCTCGGGTGGCTACTTCCCGGGGACCGGGCTTTCAGTGCCTGCGGAGTCGGGCGCCCCCTACGGGCTACT GTCCGGGTACCCCGCGATGTACCCGGCGCCTCAGTACCAAGGGCACTTCCAGCTCTTCCGCGGGGCTCCAGGGACCCGCGC CCGGTCCCGCCACGTCCCCCCCCTCCTTGAGTTGTTTGGGACCCGGGACGGTGGGCACTGGACTCGGGGGGACTGCAGAG AGCCATACGCCTGCACGTGGGAAGGCTGCGGCTGGAGATTCGCGCGCTCGGACGAGCTGACCCGCCACTACCGGAAACAC IGGGGCAGCGCCCTTCCGCTGCCAGCTCTGCCCACGTGCTTTTTCGCGCTCTGACCACCTGGCCTTGCACATGAAGCG  ${\tt CACCTTTGAGCCCTGCCCTGGCACTTGGACTCTCCTAGTGACTGGGGATGGGACAAGAAGCCTGTTTGGTGGTCTCTTC$ ACACGGACGCGCGTGACACAATGCTGGGTGGTTTTCCCACGAATGGACCCTCTCCTGGACTCGCGTTCCCAAAGATCCAC CCAAATATCAAACACGGACCCATAGACAGCCCTGGGGGAGCCTCTTACGGAAAATCCGACAAGCCTTCAGCCACAGGGGA CAGCTCCCAGATGGCCCTGGACAGCAGGAGAGGGTGTGGGATGAGGCTTCCCAGAGACCCTGGGTCTAGAAAGCGGCTCC AAAAAAAAAA

Sequenz ID: 88 (AF001893)

GTTGGTTAAGTTGTTGCTTGGAAGTGAGAAGTTGCTTAGAAACTTTCCAAAGTGCTTAGAACTTTAAGTGCAAACAGACA AACTAACAAACAAAATTGTTTTGCTTTGCTACAAGGTGGGGAAGACTGAAGAGTGTTAACTGAAAACAGGTGACACAG TCCTGGTGGCCAAGACAGCCTGTTTCAGAGGGTTGTTTTGTTTTGGGGGTGTGGGTGTTATCAAGTGAATTAGTCACTTGAA AGATGGGCGTCAGACTTGCATACGCAGCAGATCAGCATCCTTCGCTGCCCCTTAGCAACTTAGGTGGTTGATTTGAAACT GTGAAGGTGTGATTTTTTCAGGAGCTGGAAGTCTTAGAAAAGCCTTGTAAATGCCTATATTGTGGGCTTTTAACGTATTT AAGGGACCACTTAAGACGAGATTAGATGGGCTCTTCTGGATTTGTTCCTCATTTGTCACAGGTGTCTTGTGATTGAAAAT CATGAGCGAAGTGAAATTGCATTGAATTTCAAGGGAATTTAGTATGTAAATCGTGCCTTAGAAACACATCTGTTGTCTTT TCTGTGTTTGGTCGATATTAATAATGGCAAAATTTTTGCCTATCTAGTATCTTCAAATTGTAGTCTTTGTAACAACCAAA I GTATTTTTAATTTGAATGTTTGTGCTTTTTTAAATGAGCCAAGACTAGAGGGGGAAACTATCACCTAAAATCAGTTTGG AACAAGACCTAAAAAGGGAAGGGGATGGGGATTGTGGGGGAGAGAGTGGGCGAGGTGCCTTTACTACATGTGTGATCTGAAAACCCTGCTTGGTTCTGAGCTGCGTCTATTGAATTGGTAAAGTAATACCAATGGCTTTTTATCATTTCCTTCTTCCCT TTAAGTTTCACTTGAAATTTTAAAAATCATGGTTATTTTTATCGTTGGGATCTTTCTGTCTTCTGGGTTCCATTTTTTAA ATGTTTAAAAATATGTTGACATGGTAGTTCAGTTCTTAACCAATGACTTGGGGATGATGCAAACAATTACTGTCGTTGGG ATTTAGAGTGTATTAGTCACGCATGTATGGGGAAGTAGTCTCGGGTATGCTGTGTGAAATTGAAACTGTAAAAGTAGAT GGTTGAAAGTACTGGTATGTTGCTCTGTATGGTAAGAACTAATTCTGTTACGTCATGTACATAATTACTAATCACTTTTC TTCCCCTTTACAGCACAAATAAAGTTTGAGTTCTAAACTCATTAGAATTGTTGTTATTGCTATGTTACATTTCTCGACCCC TATCACATTGCCTTCATAACGACTTTGGATGTATCTTCATATTGTAGATTTAGGTCTAGATTTGCTAGCTCCAAGTAATT AAGGCCATGTAGGAGAGCATGGTAACCACAGATAGAACTGGTATTATCCCAAGTGGTCTGCAGACTGCTGAGTGGGGATG GGGAAAGCCTGAATAAAAACAGAAATGGACACATAATATGCATATTCCATAGTCTTTGGGAGGCTGGAATGTGCCTGGGA GTCTGGGCTTCCCTGTGTGCGTGCTACAGTAAGCAAGCAGAGGCTGTGCAAAGGTGTGAGCAGGATCACGTGGAATCTGG CTTGGGGTGTAAGGTTTTGCTTACAGGAGACAAACTTTGGGCGTAGAATGGAAGCCACTGCCAGCCTCTGTGCTGAGAAG GAAGGTGCTTGTTTCAAAGGGAGCAGCAAGGGAGGCTTGTTCTACTCACCTGGGCCTGTTTGCCTGAGAAGGGGAGATAA CTGCAGGGCTGGTTGCCGTCCTTGCAACTGTGTCTTATTTGCCTGTGCCGTTATATCTTGGTGACCCCTCCACGTGTACA CTCCAAGATGGGGCACTGCTGTGCAGAATCCAGGGTCCTCTTTCTGCTTGCAACTCCTTTCCCTGGATGCCCCAGAAA

CAATCCAGGCCTCCTTTCCTATCTTACCCCTTTGCTTTTTTACCCCAGCACCTCTATAACCGCCTTCTCTTTTT CAGAACTCCTTGTTTCTCATCCTGTTTTTTTATGATTACAAAACTCTTGCTTCCACCCTGGAAGATAACTGCTATAGATGC CTGTATGTAAATGGTGCTGTCTCCAGCAACTGGCATGCTGAAGAAGAATTGATTCACGGGGTATAAATGTTGGGGATTGG AAGTGGGGATGAAATGGCACTTGTTGATACAGGAGCAGAGAGGTGAGGCCGACTGCTGAAGACAGCTCGCCACCCTCCTT GCCTCCACTCCAATCCAGGGGCTGGGGCCACATTCTTTGCCTTCATTTATCCTCAGATCAGGTGAGATCGACAGGAGGTG TTGATGGCAGTGCCAGCAATTATTGCTAATCCGTTTGCATCCTTATGCATAGATCTGAATTCAGACTTTGTGAATTTCCA GAGGTGTGGGTAATATAATAGAATTCAGTGAGTGGGCATGGCTGATCTTGTGCAAATTAAAAGTTATGGGGCATAAGAAT AGCAAAAGTTGAACTTCTTTTAAAAAAGGAAAGTACCCTGAGAGCCAGTATTGGTTGAGGCTCTTCAGTATGCCCAGGTTG ATGACTGCTGAGAGATTCCAAGGACCCTTAATGCCAGGGCTAACCTCTCCATGTGCAGTGAGACCTCTGGAGGAAGTGTC ATCCTCTGGCTTTGTGTGTGCTACTCATTATGGTGCAGTGCGGGCATGAAATGAAGACACCCAAATAGGCTTACAGATACGA TATGTTTTAAATGTTCGTATTTAACAAAAACATACTGACACTGTTTGGAAATGGCAACAGGAAGATAGCAAAATGAATAC TAACATTACGAAAAGATGAACAGGTACATGTTCCAAGGCAGGTGGCTGTGAACTTCCTCTGAGTGAAGGCATCCCCTCCA GCACCTTTCAGCCTGCTAGTTAGGACGACCCGCCGCCACCCTCCAGGACCTCCAGCCCTGCACTGCCTTTCCTCTTTT AGTCCTCAGTAATCTTACCAGTAACAATTGTTATGGGCACATTTGCTTTTGGAAGATTTCTTTTGTATGCATGGGATAAG TACATTTTTAAACAAAATGGGATTATGCCATAAATTCTATTTTGTGACTTTAATATATAGTGAACACCTTTTTTAATGA TGACAGGATGTTCCCTTGCATGGCTGTATCAATTTAAACAATCTTGTTTCAATGGGCATACAGGGTATTTTCTAGTTTTT TTTTCCTCTTAGAAAATAATACTTGCGATGACTTTCCTTGTAGCTCAGACTTTTTCACGTCTGTTGTTATCTCTTTTGGGA  ${f A}{f T}{f G}{f C}{f T}{f G}{f A}{f C}{f C}{f$ EGGAGGGATTTTTTCAATTAGTGTTCTCACTGGTGAGGCAAACCTGATGCCTTCCCCCTCTTCCTCAGAACCGGCTTTAT  ${f ACATTGAAAACCTTTGCTCCTCCGACGGATCGAGTCTGCTTTCCCTGTGGATGTGAGCATTGCTTTGTCTGCTGGTGAC$  ${ t TTTTCTAATTCCTAGTCATTTTTCTATTGATTGTTTTTGCAAAAGCCATTTACATCTTAAGGATATTGATAATCTTTTTGTT$ ATATTTGATGCAAATATTTTTTTCCAGTTTATAGGTTGCCTTTTAATTTTTGTGTTTCAGGTAGATAAAAGTTAAACGATT TTCTTAGGTTAGTTTATCACTGTGGTTTCTGAACTTGTTATGTGTAGATCTTTTCCACCCCAAGAGTACATAAATATTAA GTGTTTGTGTGAGGGGGGCATGGTGCTCTCAGAACCCACCTCCTGTGGCCAGAGAGCCCTGTCCTGTGAGGGTGGTTAT CACAGTGGCAGGGTTCAATTCAGAAGACCTTGAGGGCAGGCTGATGTTTCCTGAATGGGCCCCTGGTTGTTGCTTGTCCC TGACTCTCCATTTCCCCATCTGAGTGGATTTGGACCTAATAGGGCACTGGAGCTGGTTCGAATCCTGACTGGACTACTTG GCGTCAGGTCTAGCCACTTCCTCCTGGGCCCCTCTCCCTTTTCTGTGGCTGCCTGCCCTGCCCGCCTGGCCTGGACCTTT AGATCATGAATGAATGATTGCATGATTTTATGCCATTGTGCTTATACTAAAGGATATGTAGCCCATCTCTTGAGCTGTTA AACTGTTTTGACTACTTTAAATCGTGCAGCTGTGAGCATCTCTGTAAATTTAGTGTACACATGTATCCCCTGGAGTGGCA TTGCCTCGGCAGTGAGCACTTATGGTTTTATAACTCTCTTCACAGACTCAAATGACTCCAGAAAGCTACACTTCCTGTTG TTTTTGTGGTGAAATACATATAATAGAAGTTGACTATCTGAATCATTTTTAAGTATACATTCAGTAGTGTTAAGTATG CCATTCCCTCCAGCCTCAGCAACCCCATTCTACTTTCTGTTTCTGTGAGTTTGACTATTCCAAGCACTTCATATCAGT TAAATCATGAAGTATTTGTCTGTCTGTGACTGGCTTATTTCTCTGAGCACAGTGTCCTCGAGATGCGTCTATGTTGTAGC AGTGGACACTTGGGTTGCTTTTGGCTATTGTAAATAATGGTGCTATGTACAAATATCTATATTATTGTATTTACAAGTAT AATGCTGTAATGTACACACATCTTTTTGAGATCCTACCTTCAGTTCTTTTGAGTATATAGCCAGAAGTGGTATTACTAAA TCTTACGATATTTCTATTTTTAATTTATTGAGGAACCACTGTAGTTTTTCATAGCAACTGCACCATTTTACGTTCTCACC TAGTGGGTGTGAGGTGACATTTCATTGTGGTTTTGATTTGCATTTCCCTAATGAGGAGTGATGCTGAGCATCTTTTCATA TGCTTACTGGTCATTTGTATGTTGTCTTTGGAAAAATGTCTATTCAAGTCCTTTGACTATTTTAAAAATTGGGTTATTAG AGTTATCGTTGTTGACTTGTAGGAGTTTCTTTCTATATTCTGGATATTAATCCCCTATCAGATATATGATTTGCAAA TATCTTCTCTTATTCCATAAGGTTACTTTTTCACTTTGTTGATTGTTCTTTTGATGTATAGAAGTTTTTAGTTTTGAAA TAGTCTAATTTATCTGTTTTTACTTTTTGTGGTCTGTGCTTTTTGGTGTCATATCCAAGAAATCCTTGCCAAATCCAACGTT GGCATGTAGGTTGGTTCCATATCTTTGCAATTCTGAATTGTGCTGTGATCAGGTGTCTTTTTTAGTATAATGATTTACTCT CATTTTTCCTCTTTGACCACTAACCATGTGAAATTCTCATATTGACCTTTATAATGATCATGAACTCTTAGTATCATTGG GAAGGCCACATTTGCCACTTATGATTGTAAACCTTATCCTCCATTTTTCCTGTTATTGTTGGTGCAAAAAGCACCTATTA TACCAGGACTTTAAAAATCAGTCTGATAAGTCTTTGATAAGTCTAATAATAACTGATAAGTCCATTGAATTGCTTC 

Ş

AATGGCTTTTGGTCATATAGATGAATTCTACAGTAGTGAAGTCTGAGATTTTACTGCACCGGTCACCTGAGTAGTGTACA TTGTACCCAATATGTGGTTTTTTTATACCTTGCCCCCCCTCTTACCCTCCCCACTTTGAGTCTCTAGTGTCCATTATGTCAC TCTGTATACCTTTTTGTACCCATAAGTTAGCTCTCACTTATAAGTGAGAACACACAGTATTTGGTTTTCCATTCCTGAGT ACATCTTTGCAATTGTGACTTGTACTGCCATCAAGTGTCTTTCTGGTATAATGACTTCTTTTCCTTTTGGGTAGATACCCA GGAGTGGGATTGCTAGATCAAATGGTTCTTAACATTTTCTCTCTGGATCTATTTCTGGAAATTTTAGGCTCCAGTTTTTG TTGTTGTTGTTAATAAAATGCAATGGAATGTAATGATCATCACTTTTCATTATGCTTTAAAATCTGGTAAATGGAGGCTA GAACACTCCTGTAAGGCAAGAATATTCTCTCTGTTGGAACTCAAATACACAGAACTGGGTAAATCTCAATCTTAATCTTT TTGGGGTACAAATGGCTTTTGGTCATATATATGAGTTCTACAGTAGTGAAGTCTGAGATTTTACTACACCTTCCACTTAT GTGGTCCCACACCACCGCCTCCCCTGCCGCCTCCTGCCACCCCCTAGGCCAAGGTAATAATCATCCTGAATCCTGGGTT TATCTCTCACTTGCTTTCTTTCATATAATTTTGCAAAAGAATCTGATCTAAATGTGTTTTTCAGAGTATATATTTATAT TTTAGCTGTTCTTAGAGAAAATTTATTATTTTGCATGTAATCTTATGGAACATTCTCATTTAATACCATGGTAAGATTCA GTTCTCCCATCCATGGTGACTAGGTTGCCTCTCAGCCTCTCAACAACACTGTTTCTCAGTGTCCTTGTAGAAGTGATATG GGTGTTTTCTCCTTACACAGAGTTGAAAGGTGACGACAACAACGTTGGCACTACCAATCCCCCACCCTCCAGAGGGGT  ${\tt CCAGTGTTACCAGTTTGCTGTGTTTCCTGCTACACCTCGCCTTATTCACTTCCATTTGTATCTGAAAAACGTGTTGCA}$ AGATGCCTGGGAGTACACAGAGAACTGCCCTCATTGTTTTCAACTTCTGCACTGTATGTCTGTGAGTTTAGCCATTCTGC TGTTAATGGAAATTTACAGTATTCTAATCTTTTGATATTACAAACAGTTCTGTGCGATCATCGTCATACACACCCCTTG TGCACAATGCATGAGTGTTTCTCAGGGTAGGTACCAAGAAGTGAAATTCCTGGGTCATAGGGCGTGAGTCCGACATTTTT CTCCATTCTGCCCTGTTGCCCTCCAGAGTGGGTGTCCAGCTTTGCATACCTAAGTATGAGAGTATCTGTTGTTCATATCC TCTACGACGCTCCATATATGAAACTTAAGTTTCTGCTAGTTGCCATCTTTGATCTATCATGTATGCAGTGACCTACTAAG ACTGTAATTGGTACAGTAGATTCTTGTCATCTGTGTGTGAATTTAGCATTCATGGGCTTAATGCTGACAAGGCCCCCAGG GTCCAAGACATATAATCATGTATAATTTTTGTCAAGGTATAATTTTTTTAAATTGCTTTTTGTCATGTGTCTGCTGGTGATGC CCAACCCAGTGCTCTGCACCCAGGTCACACTGTGGCTTTGTCCTCTGCTTATGCCTGCATTGCAGCAACTGTCCTGAAGA GTGTATGAATTATAAATCACTGGTCTTGTAATTAAAATTCAAACACTATAGAAAAAGGCCATGTAGAAGATAAAAGTTC CTCTATAATCCCGGACCCCTAAGATAACTACTAATGACAACTTCATTTATATTCCTTCAGACATTTTCTGGCTGTGGATG  ${ t TACTAAAATGTATCCTATTATTCTCTGCCCTAAAATGGAATCATACAAGGTGTACTGTTATTTTTATGGCTCTATAACAT$ GTCATATTGTACGTGTTGGTATGGTCATTTTAACCATTTTTCTAGTGATGGCTTTGAGGTTATTTGCAGTTTCCTAGCCA TCTCAAAGTGTGCTGCGGGGATCTCTTTTGCATCCCTCTGGGTGCAGAGCTGAGGCACCCAGAGGCAGTGTCCAGAGGAG GCACGTGCTGCCAAAATAGAATAATGTTGGTCCTCTCCTCATGTGCCGTGGAACTGGGGTAAAACTGCGTAGTGGCTGCA  $\tt GCTGCCTGTCCATACCGGAATCGAGTATAACACGGTGCCTGGCTTAGCACAAAACAGTAGTGGGTCCTGCAGGCCCCAGA$ TAAAAAGTGGTATTTAATGATCTTTTATTCACTTGTCTGTTTAGTTTGTTGAAATCTTAAGTGGCATCCTGGTCTGGG EGAGTGCTGTCTGCGCCTGCCCTCCGCTGGGCACAGCGTGGCTGCTTCAGGGGGCTAAGCACACACTTTCTGTCTTCTA AGGGCCGCCACATGCCAGGAGCTCAGGTGTGAGCCCGGCTCTGGCTCTTACCTCATAGGGTCACTCATAGGGGCACAGG GAGCAGAACATTGTACACAGCGAGGCACCACCCGGCTTGGCATCTGCCTCGGTGGACTTACTACCTCTAGAAGGAAATAC CTGAGTTCCTCTGGCCTCAGCTCCTAGAGTGACTGGTGTGCTGTCCCTGTTACTCTTCTGTCAAGGTGACAACTGTGTGA CCCATCATCTGTGTGTCAAAGCAAGGCCCTGCCTGGGCCTCTGCTCCTGTGCTGACCCCAAAGGCAAATGCTTTGCTAGT TTCCTTCCAGTTAATTTCACCTATGAATAGATGTGTGAAAACTGTTCAAAGCCATACCTGCACATGTTTGAACTTCAAAC CCTGTGGGTGATTCAGTGGCATCTTTCTCTAACCCCCAGCCTCCCTTCCCACAGAGGCCACCGTCATGGCCAGTTGCTGC AGTTTCTTTCCAGAGAACCTGTGTATGTGTAAAGCTGTACAGGCGTGGGTACACCACACAGCCTGTCTTGCACTGTGGAC TGTTGAGTTACTAGTACATCTAGGTAAGCACCGCATATCTGTATTCATGTCTGCCTTGGTCTTTCAACATCTGTGTGGT AGCCGTGTTTGAATTACCCATTCCCTTTTTGGGGAACCATTAAGTTGTTTCAGCAATTTTTACTGTAGATAAGGCTATAC CGCATATCTGTGTACATGGGTTTTTATGTACATGGGCAAGTATATCTGTGAGAGAAAAGTTTCCTCAGGAGGAATTCTGG GCACAGCATGTGTAAATTTCTAAATATGATGGACACCCCCAGCTTCCACCTCAAGGAGGTTGGTCCCATTGACATTTCCC CACACCTTCACCCAGGCTGTGCCCTTAAACTTGGTTATTTGTCAATGTGAGAAGTGGAAAATAGTATTTAATTGTAGTTT GGATTTGTATTCTATTGGGTTGTATACTTACTGATTAATAATAAGAGCTCTTTACATATTAAGGAAATTAACCCTTTTC CAGCTATTAACTATTGATCTGTCTATTCACGTGCCAGTTCCTAATGGTTTTACATAGTGTAATCTGCACTTCAAAATAGC GAAGGGAAGCCCTACCTCATTATTCTACTTTTCCAGAATTCTCCTGGCTATTCCAGGCTGCATGTTTACCTTAACCTTCC 

TTTGCATTACACAGAAAGCTGGTCTTGGTCTGTCTACCTCGGCATCTAGTTGTCCTCACTGCCCCCTAGCCGACCCCACC GACAGTGTCCAGTTCAGTGGTCTTTGCAGTTGAAATGCTCCCGTACACACTGTCTTGTTAAAAATGCCAGTAAGTTCATA CAAACCCAGCTTGCACCCAAGGTCACATTCAGAGAGCGTAGGGCTGGGATGGGTTGTTTTCCAAGCTTCTGCCACTGTGT GGCTAGCTCTTCCCACTGGGAAGTTCTGTGTACCCGGAATGTCGGAGTGGAGTCCTGTTCTAGTGTCCAGCACCTGACCC TGTGCCCAACCCCTCAACAGCCTATTCCTGCTGTCCACAGCCTGCTGGAACTTTTTACAAAATATGTTGCCATGCTGGAC CCTGGGCACTGGACATAAGCCCCCTGGCAGCCTTTTTCATGTCACCCAAAGGGGTAATTGTCCTACTGGTGGTCTGTAAG ATGATGGTAATATTGTTTCTTCTAAGAATATTTATTTTTCCTTCTAAATATTGAGATAAAATTCATGCTTTTGAAATGTT CTATTCAGTGGCTTTTAGTATATTTGCTATGTTGTGCAACCATCGACACTATCCATTTCTAGAACTTTTTCGTCATCCCA AACAGACGCTCTGTATTCATAAAAAAAATAACTTCCTACCTGTCTCTCCCCCTAGTCTTTGGTAACCTTTGTTATACTGGT AAACTTTGTTGTGCTCTCTGTCTGTGTGAATTTGCCTATTCTAGGGGCCTCATATAAGTGTAATCATACAGTATTTGTCT TCTGGCTGAATAATATTCCACTGTATGGATAGACCCCATTTTGTTTATTCACACATCATTTGGACATTTGGATTATTTCT GGTTTTTGGCTATTATGAACAATGGTGCTATGAACAGTTGCGTACAAGTTTTTGTGTGAACATATGTTTTCAATTCTCTC ATTATATACCTAGGAGTAGAATTACTGGGTCATATGGTAACTGTATATTTTTGAGGAACTGCCAAACTATTTTCCCACGT CCATGCACCATTCACATTCCCACCAGTAAGTAAGAGGGGTTCCAATTTCTGCGCATTCTTGCCAACACTAGTTATTATCT GACTTTCTGGTTATAATCATTCTAATGAGTGTGAAGTAGCCTCTGGTGTCATTTGGATTTGCATTTCTCTGATGAGTGAT  ${ t GCTATCAAGCACCTTTGCTGGTGCTGTTGGCCATATGTGTATGTTCCCTGGAGAAGTGTCTGTGCTGAGCCTTGGCCCAC$  ${f TTTAATTAGGCGTTTGTCTTTTTTATTACTGAGTTGTAAGAGTTCTTTATATATTCTGGATTCTAGACCCTTATCAGAT$ ATGGTTTGCAAATATTTTCTCCCATTCTGTGGGTTGTGTTTTTCACTTTATCGATAATGTCCTTAGACATATAATAAAT GTATTTTAAAAGTGACTTGATTTGGCTGTGCAAGGTGGCTCACGCTTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGACTGAGGTGG GTGGATCATATGAGGAGGCTAGGAGTTCGAGGTCAGCCTGGCCAGCATAGCGAAAACTTGTCTCTACTAAAAATACAAAA ATTAGTCAGGCATGGTGCGCACGTCTGTAATACCAGCTTCTCAGGAGGCTGAGGCACGAGGATCACTTGAACCCAGGAG 

#### Sequenz ID: 89 (AK097876)

4

R

AATGAGGCCAGCTGGACTACGCCGAGACAACTGGGAGAGGCGCGGGACTCGCCCGTTCCGCGGAACGCCGGGAAGGGGTC TTGGTCTCTTGGGAGGTAGTGGGGCTAGGCCGGGCGGGTATCCGCCTCTCCCAGCTTAGGTGAGCGTCCCCGGGCGCCTC CGGAGCGCCGCGCCCCCATGCAGTTCGTCGTGGCGGGGGAGCCGGAGCCTGACCGGGGTTCCAGCGCTCGGGCCGTAGCCT TGGCTCCTGGACTTTCCCTGGCTCCGCCGCCACGTGGGAGCTGAGGCTCTGGGGGCTTCCGCCTCCGGCGCGCGATTATTT  ${ t TGGCTTCAAGGGATCCTCCTGCCTCGGCCTCTTAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGCCCCCGGCCGCCTCTG$ AGTTTCCAGCCTCGTTGGCCCTCCAGCCTTTTAACCTGTTGGGCCTAGGATCAGGAAAGGTTTGTTGAATGGGGAACTAA GAAGTGAATTCGTTCGTCGACAAACGTTTCCTGAGCAGCCGCTGGGTGCTAGGCGCAGTGCCAGCGCGGAATGTCCAGG GAGACCTGGTGCCCAAAGCTTGGACCCATCGTGAGAAATGAGAAGCAGATACAAAGCAGTGTGGGAGTGCAGAGGAGACA AAGCAAGCCTCATCAGGCCCATTGCTTGCTCTCCCCTTGTACTTACCAGTGCTTGACAATATACAGTTATTTACTA CTTGGTTATTGACTTCCTATCCAGCACTCAGTTTTATTCACTGCTGTATCCTCAGTGCCTAGGACGATGCTTGGAACGT AAGTGCTCCTATTGGCGGGAAGAATAAATCCGGAAGAGCAGGACCAGTGGACTTGCTACATAATCTGTAGTCTTGGA GCACAGGGTTGGTGGTACCCTCGAGCACACCAGACTTGCAGAAAAAGCATACTCCAGAGGAAGCTGAGGCATGCCTG - CGAGAGCCAGCTGTTCCATGTGCAATTTTCCTCTGATAGTTTCTGGTCACTGTTGCCACGGTGATAATGACTGGGCTA TGTCATTATCTATCCGCCAACAGTAAGAGAAGCTTTGCAGTCGAGATATTGTTTAGCAGATGGAGTGTTTTCTGTTGAAC ACTAAGTACTGCCACAAGTTACTTTTTTTTTTTTTAAACTTTGAGTATTTTTTTACAATGTTGCTGGAGGTGATCTGTTT CTGAGCCTAGTAAACTATGAAAGTAAACTCGGCACATTACCCGAAAGTCTCAATGTCATATTTTCACCCCCATCAATATT GATTCCAGGTAAATCAGAGGAACAAGCAACATGAACAGAAATATGTAGAAAAAGCTATTATGCAGAAGCATAATTGTTGT TTCAGAAGTCCAGCATCTGGTGCACTTAACAATAGAGAATATATTAAACTCTTTCCAAAAT

#### Sequenz ID: 90 (K03195)

AGCTGACGTGACCCATGACCTGCAGGAGATGAAGGAAGAGAGTCGGCAGATGATGCGGGAGAAGAAGGTCACCATCCTGG AGCTGTTCCGCTCCCCCGCCTACCGCCAGCCCATCCTCATCGCTGTGGTGCTGCAGCTGTCCCAGCAGCTGTCTGGCATC AACGCTGTCTTCTATTACTCCACGAGCATCTTCGAGAAGGCGGGGGGTGCAGCAGCCTGTGTATGCCACCATTGGCTCCGG TCGCTGGCATGGCGGGTTGTGCCATACTCATGACCATCGCGCTAGCACTGCTGGAGCAGCTACCCTGGATGTCCTATCTG AGCATCGTGGCCATCTTTGGCTTTGTGGCCTTCTTTGAAGTGGGTCCTGGCCCCATCCCATGGTTCATCGTGGCTGAACT CTTCAGCCAGGGTCCACGTCCAGCTGCCATTGCCGTTGCAGGCTTCTCCAACTGGACCTCAAATTTCATTGTGGGCATGT GCTTCCAGTATGTGGAGCAACTGTGTGGTCCCTACGTCTTCATCATCTTCACTGTGCTCCTGGTTCTGTTCTTCATCTTC AAGTGATAAGACACCCGAGGAGCTGTTCCATCCCCTGGGGGCTGATTCCCAAGTGTGAGTCGCCCCAGATCACCAGCCCG GCCTGCTCCCAGCAGCCCTAAGGATCTCTCAGGAGCACAGGCAGCTGGATGAGACTTCCAAACCTGACAGATGTCAGCCG AGCCGGGCCTGGGGCTCCTTTCTCCAGCCAGCAATGATGTCCAGAAGAATATTCAGGACTTAACGGCTCCAGGATTTTAA ATATCAGCCTGAGTCTCCTGTGCCCACATCCCAGGCTTCACCCTGAATGGTTCCATGCCTGAGGGTGGAGACTAAGCCCT GTCGAGACACTTGCCTTCTTCACCCAGCTAATCTGTAGGGCTGGACCTATGTCCTAAGGACACACTAATCGAACTATGAA CTACAAAGCTTCTATCCCAGGAGGTGGCTATGGCCACCCGTTCTGCTGGCCTGGATCTCCCCACTCTAGGGGTCAGGCTC CATTAGGATTTGCCCCCTTCCCATCTCTTCCTACCCAACCACTCAAATTAATCTTTCTTTACCTGAGACCAGTTGGGAGCA CTGGAGTGCAGGGAGGGGGAAGGGCCAGTCTGGGCTGCCGGGTTCTAGTCTCCTTTGCACTGAGGGCCACACTATT ACCATGAGAAGAGGGCCTGTGGGAGCCTGCAAACTCACTGCTCAAGAAGACATGGAGACTCCTGCCCTGTTGTGTATAGA TGCAAGATATTTATATATATTTTTTGGTTGTCAATATTAAATACAGACACTAAGTTATAGTATATCTGGACAAGCCAACTT TAAATACACCACCTCACTCCTGTTACTTACCTAAACAGATATAAATGGCTGGTTTTTAGAAACATGGTTTTGAAATGCT GACTCAGGATCCAGTCCCTTACACGTACCTCTCATCAGTGTCCTCTTGCTCAAAAATCTGTTTGATCCCTGTTACCCAGA TTGTGCCAGCCGTGATGCTCAGGCTTGAAATCGCATTATTTTGAATGTGAAGGGAA

#### Sequenz ID: 91 (X05875)

Ť

10

25

## **Ansprüche**

 Verfahren zur in vitro Unterscheidung von generalisierten, inflammatorischen, nichtinfektiösen Zuständen und generalisierten, inflammatorischen, infektiösen Zuständen,

# dadurch gekennzeichnet, daß

es folgende Schritte umfasst:

- a) Isolieren von Proben-RNA aus einer biologischen Probe;
- b) Markieren der Proben-RNA und/oder wenigstens einer DNA, die ein zur Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis spezifische Genaktivität und/oder ein spezifisches Gen oder Genfragment ist, mit einem detektierbaren Marker;
- 20 c) In-Kontakt-Bringen der Proben-RNA mit der DNA unter Hybridisierungsbedingungen;
  - d) In-Kontakt-Bringen von Kontroll-RNA, mit wenigstens einer DNA, unter Hybridisierungsbedingungen, wobei die DNA ein zur Unterscheidung von zwischen SIRS und Sepsis spezifisches Gen oder Genfragment ist;
  - e) quantitatives Erfassen der Markierungssignale der hybridisierten Proben-RNA und der Kontroll-RNA;
- of) Vergleichen der quantitativen Daten der Markierungssignale, um eine Aussage zu treffen, ob zur Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis spezifische Gene oder Genfragmente in der Probe stärker oder schwächer exprimiert sind als in der Kontrolle.
- 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kontroll-RNA vor dem Messen der Proben-RNA mit der DNA hybridisiert

5

10

25

30

und die Markierungssignale des Kontroll-RNA/DNA-Komplexes erfasst und gegebenenfalls in Form einer Kalibrierkurve oder –tabelle ablegt.

- 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß nicht veränderte Gene aus der Proben- und/oder Kontroll-RNA als Bezugsgene für die Quantifizierung genutzt werden.
- 4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Proben-RNA mRNA verwendet wird.
- 5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die DNA an vorbestimmten Bereichen auf einem Träger in Form eines Microarrays angeordnet, insbesondere immobilisiert, wird.
- 6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren zur differentialdiagnostischen Früherkennung, zur Kontrolle des klinischen Verlaufs, zur individuellen Risikoabschätzung für Patienten, zur Abschätzung des wahrscheinlichen Ansprechens auf eine spezifische Behandlung sowie zur post mortem Diagnose zur Unterscheidung von SIRS und Sepsis eingesetzt wird.
  - 7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Probe ausgewählt wird aus: Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, Liquor, Urin, Ascitesflüssigkeit, Seminalflüssigkeit, Speichel, Punktat; Zellinhalt oder eine Mischung davon.
  - 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Zellproben gegebenenfalls einer lytischen Behandlung unterzogen werden, um deren Zellinhalte freizusetzen.
  - 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der biologischen Probe um die eines Menschen handelt.
- 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9 dadurch gekennzeichnet, daß das zur Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis spezifische Gen und/oder Genfragment ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus

10

15

20

25

SEQ-ID No. 1 bis SEQ-ID No. 91, sowie Genfragmenten davon mit wenigstens 5-2000, bevorzugt 20-200, mehr bevorzugt 20-80 Nukleotiden.

- 5 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10 dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 2 bis 100 unterschiedliche cDNAs verwendet werden.
  - 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11 dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 200 unterschiedliche cDNAs verwendet werden.
  - 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12 dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 200 bis 500 unterschiedliche cDNAs verwendet werden.
  - 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13 dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 500 bis 1000 unterschiedliche cDNAs verwendet werden.
  - 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14 dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 1000 bis 2000 unterschiedliche cDNAs verwendet werden.
  - 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15 dadurch gekennzeichnet, daß die in Anspruch 10 aufgelisteten Gene oder Genfragmente und/oder von deren RNA abgeleiteten Sequenzen ersetzt werden durch synthetische Analoga, Aptamere sowie Peptidonukleinsäuren.
  - 17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet daß die synthetische Analoga der Gene 5-100, insbesondere ca. 70 Basenpaare umfassen.
- 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß als detektierbarer Marker ein radioaktiver Marker, insbesondere <sup>32</sup>P, <sup>14</sup>C, <sup>125</sup>I, <sup>155</sup>Ep, <sup>33</sup>P oder <sup>3</sup>H verwendet wird.
- 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß als detektierbarer Marker ein nicht radioaktiver Marker, insbesondere

5

10

15

20

25

30

35

ein Farb- oder Fluoreszenzmarker, ein Enzymmarker oder Immunmarker, und/oder quantum dots oder ein elektrisch messbares Signal, insbesondere Potential- und/oder Leitfähigkeits- und/oder Kapazitätsänderung bei Hybridisierungen, verwendet wird.

- 20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Proben-RNA und Kontroll-RNA und/oder enzymatische oder chemische Derivate dieselbe Markierung tragen.
- 21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Proben-RNA und Kontroll-RNA und/oder enzymatische oder chemische Derivate unterschiedliche Markierungen tragen.
- 22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass die immobilisierten oder nichtimmobilisierten Sonden eine Markierung tragen.
- 23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22 dadurch gekennzeichnet, daß die DNA-Sonden auf Glas oder Kunststoff, immobilisiert werden.
- 24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen DNA Moleküle über eine kovalente Bindung an das Trägermaterial immobilisiert werden.
- 25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen DNA Moleküle mittels elektrostatischer- und/oder Dipol- Dipol- und/oder hydrophobe Wechselwirkungen und/oder Wasserstoffbrücken an das Trägermaterial immobilisiert werden.
- 26. Verwendung von rekombinant oder synthetisch hergestellten, für die Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis spezifischen Nukleinsäuresequenzen, Partialsequenzen einzeln oder in Teilmengen als Kalibrator in Sepsis-Assays und/oder zur Bewertung der Wirkung und Toxizität beim Wirkstoffscreening und/oder zur Herstellung von Therapeutika und von Stoffen und Stoffgemischen, die als Therapeutikum

vorgesehen sind, zur Vorbeugung und Behandlung von zwischen SIRS und Sepsis.

- 27. Verwendung der RNA der Gene und/oder Genfragmente nach Anspruch 10 zur Gewinnung von quantitativen Informationen über die Genaktivität insbesondere Verfahren, Hybridisierungs-unabhängige durch und/oder Hydrolyse chemische und/oder enzymatische anschließende PCR, vorzugsweise Amplifikationsverfahren, Quantifizierung der Nukleinsäuren und/oder von Derivaten und/oder Fragmenten derselben.
- 28. Verwendung von Genaktiviäten der Gene und/oder Genfragmente gemäß Anspruch 10, die spezifisch für SIRS oder Sepsis sind zum Wirkstoffscreening in Modellorganismen.
- 29. Verwendung von Genaktivitäten nach Anspruch 1-25 welche auf zellulärer Ebene durch Genaktivitäten der Gene und/oder Genfragmente nach Anspruch 10 moduliert werden.
- 30. Verwendung der Gene und/oder Genfragmente nach Anspruch 10 zum Erhalt von Informationen über einen Sepsis- oder SIRS-Zustand, für die elektronische Weiterverarbeitung.
  - 31. Verwendung von Genaktivitätsdaten für die Herstellung von Software für Diagnosezwecke und/oder Patientendatenmangementsytstemen
  - 32. Verwendung von Genaktivitätsdaten für die Herstellung von Expertensystemen zur Modellierung von zelluläreren Signalübertragungswegen.

10

SL0506Z1 Zusammenfasung vom 1. März 2004 Sepsis – Biochip III SIRS-Lab, Jena

10

15

# Zusammenfassung

- Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur in vitro Unterscheidung von generalisierten, inflammatorischen, nichtinfektiösen Zuständen und generalisierten, inflammatorischen, infektiösen Zuständen, mit den Schritten:
  - a) Isolieren von Proben-RNA aus einer biologischen Probe
  - b) Markieren der Proben-RNA und/oder wenigstens einer DNA, die ein zur Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis spezifische Genaktivität und/oder ein spezifisches Gen oder Genfragment ist, mit einem detektierbaren Marker
  - c) In-Kontakt-Bringen der Proben-RNA mit der DNA unter Hybridisierungsbedingungen;
  - d) In-Kontakt-Bringen von Kontroll-RNA, mit wenigstens einer DNA, unter Hybridisierungsbedingungen, wobei die DNA ein zur Unterscheidung von zwischen SIRS und Sepsis spezifisches Gen oder Genfragment ist;
  - e) quantitatives Erfassen der Markierungssignale der hybridisierten Proben-RNA und der Kontroll-RNA; und
- 7) Vergleichen der quantitativen Daten der Markierungssignale, um eine Aussage zu treffen, ob zur Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis spezifische Gene oder Genfragmente in der Probe stärker oder schwächer exprimiert sind als in der Kontrolle.